

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-522190

(P2010-522190A)

(43) 公表日 平成22年7月1日(2010.7.1)

(51) Int.Cl.

A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)

F 1

A 6 1 K 31/4375
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 29/00 1 O 1
A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 19/10

テーマコード(参考)

4 C 0 8 4
4 C 0 8 6
4 C 0 8 8
4 C 2 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-554660 (P2009-554660)
(86) (22) 出願日 平成20年3月14日 (2008.3.14)
(85) 翻訳文提出日 平成21年11月18日 (2009.11.18)
(86) 國際出願番号 PCT/US2008/056980
(87) 國際公開番号 WO2008/115783
(87) 國際公開日 平成20年9月25日 (2008.9.25)
(31) 優先権主張番号 60/918,727
(32) 優先日 平成19年3月19日 (2007.3.19)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 503465937
メタプロテオミクス、エルエルシー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 926
73, サン クリメンテ, アヴェニダ
ラ パタ 100
(74) 代理人 100140109
弁理士 小野 新次郎
(74) 代理人 100089705
弁理士 社本 一夫
(74) 代理人 100075270
弁理士 小林 泰
(74) 代理人 100080137
弁理士 千葉 昭男
(74) 代理人 100096013
弁理士 富田 博行

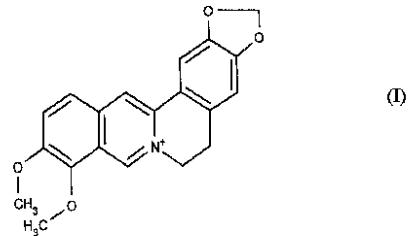
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】骨及び関節の健康を助成するための方法と組成物

(57) 【要約】

種々な病態生理学的状態に関連した損傷の回復、安定化及び修復によって骨及び関節の健康を増進するために用いることができる方法及び組成物を開示する。

【選択図】図1



【特許請求の範囲】

【請求項1】

骨及び関節の健康増進を必要とする哺乳動物における骨及び関節の健康を増進する方法であって、第1成分として、ベルベリン又はその製薬的に受容される塩の治療有効量と、第2成分として、ジヒドロイソ酸及びテトラヒドロイソ酸又はこれらの製薬的に受容される塩から成る群から選択される置換1,3-シクロペンタジオン化合物の治療有効量を含む組成物を該哺乳動物に投与することを含む方法。

【請求項2】

該組成物が第1成分と第2成分とを相乗作用的比率で含む、請求項1記載の方法。

【請求項3】

10

20

30

40

50

ン - 1 - オン ; (4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 R) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (2 - メチルプロパノイル) シクロ펜타 - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロ펜타 - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルプロパノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロ펜타 - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロ펜타 - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 R) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロ펜타 - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 R) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロ펜타 - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 R) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロ펜타 - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 R) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロ펜타 - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロ펜타 - 2 - エン - 1 - オン ; 及び (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロ펜타 - 2 - エン - 1 - オンから成る群から選択される、請求項 1 記載の方法。

【請求項4】

ン；(4R,5S)-3,4-ジヒドロキシ-2-(3-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルペンタノイル)シクロ펜タ-2-エン-1-オン；(4R,5S)-3,4-ジヒドロキシ-2-(3-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルペンタノイル)シクロ펜タ-2-エン-1-オン；及び(4R,5S)-3,4-ジヒドロキシ-2-(3-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルペンタノイル)シクロ펜タ-2-エン-1-オンから成る群から選択される、請求項1記載の方法。

【請求項5】

第2成分がホップに由来する、請求項1記載の方法。

【請求項 6】

該組成物が、コーティング、等張性吸收遅延剤、結合剤、接着剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、フレーバー剤、甘味剤、吸収剤、界面活性剤、及び乳化剤から成る群から選択される、製薬的に受容される賦形剤をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項 7】

該組成物が、酸化防止剤、ビタミン、ミネラル、タンパク質、脂肪、及び炭水化物から成る群から選択される1つ以上のメンバーをさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項 8】

骨及び関節の健康増進を必要とする哺乳動物における骨及び関節の健康を増進する組成物であって、第1成分として、ベルベリン又はその製薬的に受容される塩の治療有効量と、第2成分として、ジヒドロイソ酸及びテトラヒドロイソ酸又はこれらの製薬的に受容される塩から成る群から選択される置換1,3-シクロペンタジオン化合物の治療有効量を含む組成物。

【請求項 9】

第1成分と第2成分とが相乗作用的比率で存在する、請求項8記載の組成物。

【請求項 10】

10

20

30

40

50

【請求項 11】

イル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペンタノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン; (4 R, 5 S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペンタノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン; (4 R, 5 S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペンタノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン; (4 R, 5 S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペンタノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン; (4 R, 5 S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペンタノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン; (4 R, 5 S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペンタノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン; (4 R, 5 S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペンタノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン; (4 R, 5 S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペンタノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン; 及び (4 R, 5 S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペンタノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オンから成る群から選択される、請求項 8 記載の組成物。

【請求項 1 2】

第2成分がホップに由来する、請求項8記載の組成物。

【請求項 1 3】

該組成物が、コーティング、等張性吸收遅延剤、結合剤、接着剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、フレーバー剤、甘味剤、吸収剤、界面活性剤、及び乳化剤から成る群から選択される、製薬的に受容される賦形剤をさらに含む、請求項8記載の組成物。

【請求項14】

該組成物が、酸化防止剤、ビタミン、ミネラル、タンパク質、脂肪、及び炭水化物から成る群から選択される1つ以上のメンバーをさらに含む、請求項8記載の組成物。

【請求項15】

- エン - 1 - オン ; (4 R , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペントノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 R , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペントノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 R , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペントノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 R , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペントノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 R , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペントノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 R , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペントノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; 及び (4 R , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペントノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オンから成る群から選択される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 16】

該組成物が、ペルベリン又はその製薬的に受容される塩約10mg～約800mgと、テトラヒドロイソ 酸又はその製薬的に受容される塩約10mg～約800mgを含み、この場合、テトラヒドロイソ 酸が、(4R, 5S)-3, 4-ジヒドロキシ-2-(3-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルペンタノイル)シクロペンタ-2-エン-1-オン；(4R, 5S)-3, 4-ジヒドロキシ-2-(3-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルペンタノイル)シクロペンタ-2-エン-1-オン；及び(4R, 5S)-3, 4-ジヒドロキシ-2-(3-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルペンタノイル)シクロペンタ-2-エン-1-オン；(4R, 5S)-3, 4-ジヒドロキシ-2-(3-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルペンタノイル)シクロペンタ-2-エン-1-オンから成る群から選択される、請求項8記載の組成物。

【請求項 17】

2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペント - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 R) - ヒドロキシ - 4 - メチルペント - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 R) - ヒドロキシ - 4 - メチルペント - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 R) - ヒドロキシ - 4 - メチルペント - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペント - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オン ; 及び (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペント - 3 - エン - 1 - イル] - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (2 - メチルブタノイル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オンから成る群から選択される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 18】

ベルベリン又はその製薬的に受容される塩約 9 mg ~ 約 720 mg と、ジヒドロイソ酸又はその製薬的に受容される塩約 20 mg ~ 約 1600 mg を含み、この場合、該

10

20

30

40

50

【請求項 19】

骨及び関節の健康増進を必要とする哺乳動物における骨及び関節の健康を増進する方法であって、*Abelmoschus*、アカシア抽出物、アフリカン・デビルズクロー、アースレッド・ボビン、アースレッド・ポルシン、アストラガルス、ベルベリン、ブラックコホシュ、ボーンペップ、ボニステイン、チキン・コラーゲン、クルクミン、デビルズクロー、DHEA、ディオスコレア、フラックスクシード、FOS、フルクツス・リグストリ、ゲニステイン、グラブリジン、グルコサミン、緑茶、緑茶ポリフェノール、ヘスペリジン、ヒアルロン酸、イヌリン、イブリフラボン、リノール酸、MBP、MCHA、オレアノール酸、オレウロペイン、オリーブ油、オステオシン、パルテノライド、紫蘇油、フロリジン、カッコン、ピューニカ・グラネイタム、ケルセチン、レッド・イースト・ライス、レスベラトロール、ローズマリー、ルチン、ビタミンK₂、及びウィタニアから成る群から選択される、少なくとも2つのメンバーの治療有効量を含む組成物を該哺乳動物に投与することを含む方法。

【請求項 20】

該組成物が医療用食である、請求項 19 記載の方法。

【請求項 2 1】

骨及び関節の健康増進を必要とする哺乳動物における骨及び関節の健康を増進するための組成物であって、*Abelmoschus*、アカシア抽出物、アフリカン・デビルズクロー、アースレッド・ボビン、アースレッド・ポルシン、アストラガルス、ベルベリン、ブラックコホシュ、ボーンペップ、ボニステイン、チキン・コラーゲン、クルクミン、デビルズクロー、DHEA、ディオスコレア、ブラックスシード、FOS、フルクツス・リグストリ、ゲニステイン、グラブリジン、グルコサミン、緑茶、緑茶ポリフェノール、ヘスペリジン、ヒアルロン酸、イヌリン、イブリフラボン、リノール酸、MBP、MCHA、オレアノール酸、オレウロペイン、オリーブ油、オステオシン、パルテノライド、紫蘇油、フロリジン、カッコン、ピューニカ・グラネイタム、ケルセチン、レッド・イースト・ライス、レスベラトロール、ローズマリー、ルチン、ビタミンK₂、及びウィタニアから成る群から選択される、少なくとも2つのメンバーの治療有効量を含む組成物。

10

【請求項 2 2】

該組成物が医療用食である、請求項21記載の組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】****関連出願へのクロスリファレンス**

本発明は、米国仮出願Ser.No.60/918,727(2007年3月17日出願)への優先権を主張する。

20

【背景技術】**【0002】****発明の分野**

本発明は、一般に、種々な病態生理学的状態に関連した損傷の改善、安定化又は修復によって骨及び関節の健康を助成するために使用可能である方法と組成物に関する。

【0003】**関連技術の説明**

毎日、数百万人が、日々の生活の通常の衝突若しくは打撲からの又は種々な疾病状態の結果としての、関節及び骨組織の損傷に苦しんでいる。変形性関節症、リウマチ様関節炎、及び骨粗しょう症は、骨及び関節の健康に影響を与える最も一般的な疾患を表す。さらに、例えば、全身性紅斑性狼瘡のような、一般的に骨及び関節の健康に関連しない、他の疾患も、骨又は関節の構造及び機能に影響を及ぼす要素を有する可能性がある。

30

【0004】

変形性関節症(OA)は、4000万を超すアメリカ人に影響を及ぼす加齢性関節障害である(Hinton et al, "Osteoarthritis: Diagnosis and therapeutic considerations." Am Fam Physician.65:841-8,2002; Lawrence et al, "Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States." Arthritis Rheum. 41: 778-99; 2004)。該疾患は、全関節構造に影響を及ぼし、病理的に、滑膜関節における関節軟骨欠損の病巣領域、種々な程度の骨棘形成(軟骨縁における限局性骨増生)、軟骨下骨組織変化及び滑膜炎を特徴とする。OAは伝統的には単に関節炎の変形形として見なされていたが、OAの重要な要素としての炎症が増加する証拠がある。滑膜炎症の徴候は、OAの多くの症状:関節腫張と滲出、特に近位及び遠位の指関節間関節における硬直と時々の発赤に存在する。さらに、炎症性サイトカイン(インターロイキン-1 [IL-1]と腫瘍壞死因子[TNF])の高いレベルがOA滑液中で観察されている。これらのサイトカインは、主として軟骨細胞によって合成され、マトリックス・メタロプロテイナーゼ(MMPs)、窒素酸化物(NO)及びプロスタグランジンE₂(PGE₂)の誘導によって軟骨組織の破壊に大きく関与しているように思われる(例えば、Dieppe & Lohmander, "Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis." Lancet, 365:965-73;2005; Felson et al, "Osteoarthritis: New insights". Ann Intern Med 133:635- 46;2000; Goldring, "The role of the chondrocyte in osteoarthritis

40

50

s. "Arthritis Rheum. 43: 1916- 26;2000; van der Kraan & van der Berg, "Anabolic and destructive mediators in osteoarthritis." Curr Opin Nutr Metab Care. 3:205-11 ;2000; Pelletier et al, "Osteoarthritis, an inflammatory disease: Potential implication for the selection of new therapeutic targets." Arthritis Rheum. 44: 1 237-47;2001 ; Iannonne F, Lapadula G. "The pathophysiology of osteoarthritis. " Aging Clin Exp Res. 15:364-72; 2003を参照のこと)。

【0005】

リウマチ様関節炎 (R A) は、アメリカ合衆国の人団の1%を冒す全身性炎症性障害であり、男性よりも約3倍多い女性がこの障害に罹患している。R Aは、関節の破壊及び変形を生じる、自己制限性障害又は衰弱させる慢性疾患である可能性があり、関節の炎症を特徴とし、主要な症状は、末梢関節の痛み、硬直及び腫張を包含する。(例えば、Lee DM, Weinblatt ME. "Rheumatoid arthritis". Lancet, 358:903-11 ; 2001 ; Rindfleisch JA, Muller D. "Diagnosis and management of rheumatoid arthritis." Am Fam Physician. 72: 1049-50; 2005; 及び Doan T, and Massarotti E. "Rheumatoid arthritis: An overview of new and emerging therapies." J Clin Pharmacol. 45:751-62; 2005)。

10

【0006】

R Aにおける一連のイベントは、CD4+T細胞によって開始するように思われる、CD4+T細胞は、滑膜組織中の関節炎誘発性抗原を認知すると、マクロファージ、単球及び滑膜纖維芽細胞を活性化する。活性化されたマクロファージ、単球及び滑膜纖維芽細胞は、次に、インターロイキン-1 (IL-1)、IL-6 及び腫瘍壞死因子 のような、多くの炎症性サイトカインを分泌する; さらに、これらの活性化細胞は、骨及び軟骨組織のタンパク質分解性破壊の原因であるマトリックス・メタロプロテイナーゼをも分泌する。前炎症性サイトカインによって誘発される炎症の、他のメディエーターであり、病変関節の病理学に寄与するメディエーターは、プロスタグランジンE₂ (PGE₂)と窒素酸化物を包含する。(例えば、Lee DM, Weinblatt ME. "Rheumatoid arthritis." Lancet. 358:903-11 ; 2001 ; Bingham 3rd CO. "The pathogenesis of rheumatoid arthritis: Pivotal cytokines involved in bone degradation and inflammation." J Rheumatol. 29 (suppl 65):3-9; 2002; 及び Doan T, and Massarotti E. "Rheumatoid arthritis: An overview of new and emerging therapies." J Clin Pharmacol 45:751-62; 2005を参照のこと)。

20

【0007】

骨粗しょう症は、骨脆弱と骨折の危険性増大を招く、低い骨量と骨構造の劣化を特徴とする疾患である。世界保健機構は、骨粗しょう症を、正常な若い白人女性の平均値より2.5超の標準偏差低い骨無機質密度 (BMD) として定義している。骨粗しょう症を有する個体(individuals)は、しばしば肉体的に衰弱させ、恐らくは肉体的及び精神的健康の大幅な下落を招く可能性がある、1つ以上の骨折、損傷に罹患する危険性の高い状態にある。多くの異なる種類の骨粗しょう症が存在する。“原発性骨粗しょう症”は該疾患の最も一般的な形であり、幾つかの他の特定障害によって惹起されない骨粗しょう症として特徴付けられる。骨損失が特定の疾患又は投薬によって惹起された場合には、これは“続発性骨粗しょう症”と呼ばれる。

30

【0008】

Surgeon General of the United Statesによると、"合衆国では毎年150万件の骨粗しょう症性骨折が、50万件を超える入院、80万件を超える救急室入院、260万件を超える通院、及びほぼ18万人の診療所入院を生じる。腰部骨折が、圧倒的に、最も破壊的なタイプの骨折であり、毎年約30万件の入院の原因となる。これらの骨折のケアは費用がかかる。骨粗しょう症性骨折の年間の直接ケア費用は2002年ドルで\$120億～\$180億/年の範囲であることを研究が示している。間接的な費用(例えば、患者及び介護人の生産力損失)は、恐らく、この数字に数十億ドルを加えることになると思われる。これらの費用は、来るべき数十年間に二倍又は三倍になりうるであろう"。 "Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General (2004)" <http://www.surgeongeneral.gov>

40

50

[neral.gov/library/bonehealth/content.html](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/library/bonehealth/content.html) で公開を参照のこと(2008年2月26日に最後の閲覧)。

【0009】

骨若しくは関節健康の障害の状態の多くは本来慢性的であるか若しくは慢性的になり、それによって長期間療法を必要とするので、骨及び関節の健康を増進するためのより新しい方法及び組成物が必要とされる。探求のための1つの領域は、長期間の安全使用歴が実証されている植物由来製品を包含すると考えられる。2つの可能な候補はベルベリンと、ホップから単離するか又はホップから誘導することができる置換1,3-シクロペニタジオン化合物である。

【0010】

ベルベリン(7,8,13,13a-テトラヒドロ-9,10-ジメトキシ-2,3-(メチレンジオキシ)-ベルビニウム)は、最も一般的にはBerberis種の植物からの抽出物に関係したアルカロイドであり、これは安全性の歴史を有し、糖尿病からの範囲の多くの状態(例えば、Leng, SH., et al, "Therapeutic effects of berberine in impaired glucose tolerance rats and its influence on insulin secretion." *Acta Pharmacol Sin.* 25(4):496-502; 2004参照)、又は原生動物、細菌若しくは真菌感染症(例えば、Sabir, M., et al, "Experimental study of the antitrachoma action of berberine", *Indian J Med Res.* 64(8): 1 160-7, 1976; Mohan, M., et al, "Berberine in trachoma. (A clinical trial)." *Indian J Ophthalmol.* 30(2):69-75, 1982.); Mekawi, M., "Effect of berberine alkaloid on cholera Vibro and its endotoxin." *J Egypt Med Assoc.* 49 (8):554-9, 1966; 又は Albal, MV., et al, "Clinical evaluation of berberine in mycotic infections." *Indian J Ophthalmol.* 34:91-2; 1986参照)の治療のための伝統的な医薬品における広範囲な使用が知られている。ベルベリンはまた、敗血症性ショック及び移植片対宿主疾患に用いられており(Upadhyay, S., et al.,米国特許No.6,291,483) そしてその抗炎症特性に関して可能な関節炎治療モダリティとして研究されている(Ivanovska, N., and Philipov, S., "Study on the anti-inflammatory action of Berberis vulgaris root extract, alkaloid fractions and pure alkaloids ", *Int. J. Immunopharmacol.*, 18(10): 553-561, 1996)。

【0011】

発明者は、炎症、軽度な痛み及び関節炎性状態を含めた、非常の多くの状態に対して活性を示す、ホップから単離された若しくはホップから誘導された、多くの化合物(α酸、β酸、プレニルフラボノイド、チャルコン、イソα酸、及び還元イソα酸)に関して既に報告している(例えば、U.S. 2003/0008021; US 2003/0113393; US 2004/0115290又はUS 2004/0151792を参照)。発明者は、骨及び関節の健康を増進するためにホップから単離されうる又はホップから誘導されうる置換1,3-シクロペニタジオン化合物と、ベルベリンが相乗的に作用することができるという、予想外な結果を発見しており、本明細書に特に報告する。発明者は、さらに、関節及び骨の健康の増進に用いることができる植物由来化合物(botanically derived compounds)の組み合わせに関して報告する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】米国特許No.6,291,483

【特許文献2】米国特許出願No.2003/0008021

【特許文献3】米国特許出願No.2003/0113393

【特許文献4】米国特許出願No.2004/0115290

【特許文献5】米国特許出願No. 2004/0151792

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】Hinton et al, "Osteoarthritis: Diagnosis and therapeutic considerations." *Am Fam Physician.*65:841-8,2002

10

20

30

40

50

【非特許文献 2】Lawrence et al, "Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States." *Arthritis Rheum.* 41: 778-99; 2004

【非特許文献 3】Dieppe & Lohmander, "Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis." *Lancet*, 365:965-73;2005

【非特許文献 4】Felson et al, "Osteoarthritis: New insights". *Ann Intern Med* 133:635-46;2000

【非特許文献 5】Goldring, "The role of the chondrocyte in osteoarthritis." *Arthritis Rheum.* 43: 1916- 26;2000

【非特許文献 6】van der Kraan & van der Berg, "Anabolic and destructive mediator in osteoarthritis." *Curr Opin Nutr Metab Care.* 3:205-11;2000

【非特許文献 7】Pelletier et al, "Osteoarthritis, an inflammatory disease: Potential implication for the selection of new therapeutic targets." *Arthritis Rheum.* 44: 1237-47;2001

【非特許文献 8】Iannonne F, Lapadula G. "The pathophysiology of osteoarthritis." *Aging Clin Exp Res.* 15:364-72;2003

【非特許文献 9】Lee DM, Weinblatt ME. "Rheumatoid arthritis". *Lancet*, 358:903-11;2001

【非特許文献 10】Rindfleisch JA, Muller D. "Diagnosis and management of rheumatoid arthritis." *Am Fam Physician.* 72:1049-50;2005

【非特許文献 11】Doan T, and Massarotti E. "Rheumatoid arthritis: An overview of new and emerging therapies." *J Clin Pharmacol.* 45:751-62;2005

【非特許文献 12】Lee DM, Weinblatt ME. "Rheumatoid arthritis." *Lancet.* 358:903-11;2001

【非特許文献 13】Bingham 3rd CO. "The pathogenesis of rheumatoid arthritis: Pivotal cytokines involved in bone degradation and inflammation." *J Rheumatol.* 29 (suppl 65):3-9;2002

【非特許文献 14】Doan T, and Massarotti E. "Rheumatoid arthritis: An overview of new and emerging therapies." *J Clin Pharmacol* 45:751-62; 2005

【非特許文献 15】"Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General (2004)"

【非特許文献 16】Leng, SH., et al, "Therapeutic effects of berberine in impaired glucose tolerance rats and its influence on insulin secretion." *Acta Pharmacol Sin.* 25(4):496-502; 2004

【非特許文献 17】Sabir, M., et al, "Experimental study of the antitrachoma action of berberine", *Indian J Med Res.* 64(8): 1 160-7,1976

【非特許文献 18】Mohan, M., et al, "Berberine in trachoma. (A clinical trial)." *Indian J Ophthalmol.* 30(2):69-75,1982

【非特許文献 19】Mekawi, M., "Effect of berberine alkaloid on cholera Vibro and its endotoxin." *J Egypt Med Assoc.* 49(8):554-9,1966

【非特許文献 20】Albal, MV., et al, "Clinical evaluation of berberine in mycotic infections." *Indian J Ophthalmol.* 34:91-2;1986

【非特許文献 21】Ivanovska, N., and Philipov, S., "Study on the anti-inflammatory action of Berberis vulgaris root extract, alkaloid fractions and pure alkaloids", *Int. J. Immunopharmac*, 18(10: 553-561,1996)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

本発明は、一般的に、哺乳動物における骨及び関節の健康を増進するための方法及び組成物に関する。ある場合には、対象は、例えば、変形性関節症、リウマチ様関節炎、自己

10

20

30

40

50

免疫障害及び骨粗しょう症のような、疾患又は状態を有する可能性がある。骨及び関節の健康の増進は、罹患した組織に有害な影響を生じる状態又は因子の減少又は消滅によって達成することができる。或いは、本発明は、組織損傷を遅延させる若しくは安定化させるため又は罹患組織の修復を促進するための調節、修復機構プロセスに用いることができる。上記方法及び組成物は、ベルベリンと置換 1, 3 - シクロペンタジオン化合物（ホップから単離するか又はホップに由来することができる）との組み合わせ、或いは、骨及び関節の健康を増進するために用いることができる植物由来化合物の組み合わせを用いる。

【課題を解決するための手段】

〔 0 0 1 5 〕

本発明の第1実施態様は、必要な状態にある哺乳動物の骨及び関節の健康を増進する方法を提供する。この場合、該方法は、第1成分としてベルベリン又はその製薬的に受容される塩の治療有効量と、第2成分として、ジヒドロイソ酸とテトラヒドロイソ酸又はそれらの製薬的に受容される塩から成る群から選択される置換1,3-シクロペンタジオン化合物の治療有効量を含む組成物を哺乳動物に投与することを含む。

〔 0 0 1 6 〕

第2実施態様は、哺乳動物の骨及び関節の健康を増進する組成物であって、第1成分としてベルベリン又はその製薬的に受容される塩の治療有効量と、第2成分として、ジヒドロイソ酸とテトラヒドロイソ酸又はそれらの製薬的に受容される塩から成る群から選択される置換1,3-シクロペンタジオン化合物の治療有効量を含む組成物を提供する。

〔 0 0 1 7 〕

10

20

30

40

50

ペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 R , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペンタノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; 及び (4 R , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペンタノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オンから成る群から選択される。

【 0 0 1 8 】

【 0 0 1 9 】

本発明のさらに他の実施態様では、必要な状態にある哺乳動物の骨及び関節の健康を増進する方法を記載する、この場合に、該方法の組成物はペルベリン又はその製薬的に受容される塩約9mg～約720mgと、ジヒドロイソ酸又はその製薬的に受容される塩約20mg～約1600mgを含み、該ジヒドロイソ酸は、(4S,5S)-3,4-ジヒドロキシ-4-[(1S)-ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル]-2-(3-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)シクロペンタ-2-エン-1-オン；(4R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-4-[(1R)-ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル]-2-(3-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)シクロペンタ-2-エン-1-オン

- イル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 R) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (2 - メチルプロパノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; 及び (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (2 - メチルプロパノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オンから成る群から選択される。

【 0 0 2 0 】

10

20
30
40
50

ン - 1 - イル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 R) - ヒドロキシ - 4 - メチルペント - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 R) - ヒドロキシ - 4 - メチルペント - 3 - エン - 1 - イル] - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (2 - メチルプロパノイル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペント - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペント - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルプロパノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペント - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 R) - ヒドロキシ - 4 - メチルペント - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 R) - ヒドロキシ - 4 - メチルペント - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 R) - ヒドロキシ - 4 - メチルペント - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 R) - ヒドロキシ - 4 - メチルペント - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペント - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オン ; 及び (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペント - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オンから成る群から選択される。
 【0021】

別の実施態様はさらに、必要な状態にある哺乳動物の骨及び関節の健康を増進する方法を記載する。この実施態様の方法は、*Abelmoschus*、アカシア抽出物(*Acacia extract*)、アフリカン・デビルズクロー(*African Devil's claw*)、アースレッド・ボビン(*Arthred bovine*)、アースレッド・ポルシン(*Arthred porcine*)、アストラガルス(*Astragalus*)、ベルベリン、ブラックコホシュ(*Black cohosh*)、ボーンペップ(*Bonepep*)、ボニステイン(*Bonestein*)、チキン・コラーゲン(*Chicken Collagen*)、クルクミン、デビルズクロー(*Devil's Claw*)、DHEA、ディオスコレア(*Dioscorea*)、フラックスシード(*Flaxseed*)、FOS、フルクトス・リグストリ(*Fructus Ligustri*)、ゲニステイン(*Genistein*)、グラブリジン(*Glabridin*)、グルコサミン、緑茶(*Green tea*)、緑茶ポリフェノール(*Green Tea Polyphenols*)、ヘスペリジン(*Hesperidin*)、ヒアルロン酸、イヌリン、イプリフラボン(*Ipriflavone*)、リノール酸、MBP、MCHA、オレアノール酸、オレウロペイン、オリーブ油、オステオシン(*Osteosine*)、パルテノライド(*Parthenolide*)、紫蘇油(*Perilla oil*)、フロリジン(*Phloridzin*)、カッコン(*Puerariae radix*)、ピューニカ・グラネイタム(*Punica granatum*)、ケルセチン(*Quercetin*)、レッド・イースト・ライス(*Red yeast rice*)、レスベラトロール(*Resveratrol*)、RIAA、ローズマリー、ルチン、THIAA、ビタミンK₂、及びウィタニア(*Withania*)から成る群から選択される、少なくとも2つのメンバーの治療有効量を含む組成物を該哺乳動物に投与することを含む。
 【0022】

さらなる実施態様は、必要な状態である哺乳動物における骨及び関節の健康を増進するための組成物を提供する。これらの組成物は、*Abelmoschus*、アカシア抽出物、アフリカン・デビルズクロー、アースレッド・ボビン、アースレッド・ポルシン、アス

トラガルス、ベルベリン、ブラックコホシュ、ボーンペップ、ボニステイン、チキン・コラーゲン、クルクミン、デビルズクロロー、D H E A、ディオスコレア、ブラックスシード、F O S、フルクトス・リグストリ、ゲニステイン、グラブリジン、グルコサミン、緑茶、緑茶ポリフェノール、ヘスペリジン、ヒアルロン酸、イヌリン、イブリフラボン、リノール酸、M B P、M C H A、オレアノール酸、オレウロペイン、オリーブ油、オステオシン、パルテノライド、紫蘇油、フロリジン、カッコン、ピューニカ・グラネイタム、ケルセチン、レッド・イースト・ライス、レスベラトロール、R I A A、ローズマリー、ルチン、T H I A A、ビタミンK₂、及びヴィタニアから成る群から選択される、少なくとも2つのメンバーの治療有効量を含む。

【図面の簡単な説明】

10

【0 0 2 3】

【図1】図1は、ベルベリンとも呼ばれる、7, 8, 13, 13a-テトラヒドロ-9, 10-ジメトキシ-2, 3-(メチレンジオキシ)-ベルビニウムの化学構造を図解して示す。

【発明を実施するための形態】

【0 0 2 4】

本発明は、一般に、必要な状態にある哺乳動物における骨及び関節の健康を増進するための方法と組成物に関する。ある場合には、対象が、例えば、変形性関節症、リウマチ様関節炎、自己免疫障害又は骨粗しょう症のような、疾患又は状態を有する可能性がある。骨及び関節の健康の増進は、罹患組織において劣化効果を生じる状態又は因子の減少又は消滅によって達成することができる。或いは、本発明は、組織損傷を遅延させる若しくは安定化させるため又は罹患組織の修復を促進するための修復機構プロセスの調節に用いることができる。上記方法及び組成物は、ベルベリンと置換1, 3-シクロペンタジオン化合物(ホップから単離するか又はホップから誘導することができる)との組み合わせ、或いは、骨及び関節の健康を増進するために用いることができる植物由来化合物の組み合わせを用いる。

20

【0 0 2 5】

本明細書に関連した特許、公開出願及び科学文献は、当業者の知識を確立するものであり、あたかも各々が具体的にかつ個別に援用されると表示されたかのように、同程度にそれらの全体で本明細書に援用される。本明細書に引用した参考文献のいずれかと本明細書の特定の教示との間に何らかの不一致がある場合は、後者を支持して解明すべきである。同様に、言語若しくはフレーズの技術分野で理解される(art-understood)定義と本明細書で具体的に教示する該言語若しくはフレーズの定義との間に何らかの不一致がある場合は、後者を支持して解明すべきである。

30

【0 0 2 6】

本明細書で用いる技術的及び科学的用語は、他に定義しない限り、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解される意味を有する。本明細書では、当業者に知られた、種々な方法論及び物質を参照する。D N A テクノロジーの一般原理を述べる標準的参考資料は、Sambrook et al, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (1989); 及びKaufman et al., Eds., Handbook of Molecular and Cellular Methods in Biology in Medicine, CRC Press, Boca Raton (1995)を包含する。薬理学の一般原理を述べる標準的参考資料は、Goodman と Gilman のThe Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2006)を包含する。

40

【0 0 2 7】

本明細書及び添付特許請求の範囲において、単数形は、前後関係が明確に別なように指示しない限り、複数の関連を包含する。本明細書で用いる限り、単数形(“a”、“a n”及び“t h e”)は、具体的には、前後関係が明確に別なように指示しない限り、それらが指示する用語の複数形をも包含する。さらに、本明細書で用いる場合に、具体的に別なように指定しない限り、言語“又は(or)”は“及び/又は(and / or)”の“包括的(inc

50

lusive) ” 意味で用いられ、“二者択一(either / or) ” の “ 排他的(exclusive) ” 意味で用いられるのではない。用語 “ 約(about) ” は、本明細書では、大ざっぱに言って(roughly)又はおよそ(around)の範囲で、大体を意味するために用いられる。用語 “ 約 ” は数的範囲(numerical range)と共に用いられる場合に、この用語は、表示された数値の上下の境界を拡大することによって、該範囲を調節する。一般に、本明細書では、“ 約 ” なる用語は、数値を 20 % の偏差によって上下に調節するために用いられる。

【 0 0 2 8 】

本明細書で用いる限り、変数の数的範囲の列挙は、その範囲内の数値のいずれかと等しい変数によって実施することができる。したがって、本質的に個別である変数に関して、該変数が該数値範囲(該範囲の末端点を包含する)の任意の整数値(any integer value)に等しいことが可能である。同様に、本質的に連続的である変数に関して、該変数が該数値範囲(該範囲の末端点を包含する)の任意の実数値(any real value)に等しいことが可能である。1 例として、0 ~ 2 の値を有すると記載される変数は、本質的に個別である変数に関しては 0 、 1 又は 2 であることができ、本質的に連続的である変数に関しては 0 . 0 、 0 . 1 、 0 . 0 1 、 0 . 0 0 1 又は任意の他の実数であることができる。

10

【 0 0 2 9 】

本明細書の以下では、本発明の特定の実施態様を詳細に参照する。これらの特定の実施態様に関する、本発明を説明するが、このような特定の実施態様に本発明を限定するこ20 とが意図されることは理解されるであろう。これに反して、添付特許請求の範囲によつて定義される本発明の要旨及び範囲内に包含されうるように、代替物、改良及び同等物を網羅することが意図される。以下の記載では、本発明を完全に理解してもらうために、多くの特定の詳細を述べる。本発明は、これらの特定の詳細の一部若しくは全てが無くても実施することができる。他の場合には、本発明を必要に分かりにくくしないように、周知のプロセス操作は詳述していない。

20

【 0 0 3 0 】

本発明の実施には、当業者に知られた、任意の適当な物質及び / 又は方法を用いることができる。しかし、好ましい物質及び方法を記載する。下記の説明及び実施例において言及する方法、試薬などは、特に断りのない限り、商業的供給源から入手可能である。

【 0 0 3 1 】

本発明の方法及び組成物は、本発明の方法の利益を受けることができる、任意の哺乳動物による使用を意図する。このような哺乳動物のなかで真っ先に挙げられるのはヒトであるが、本発明をこのように限定することは意図せず、本発明は獣医学的用途に適用可能である。したがって、本発明によると、“ 哺乳動物 ” 又は “ 必要な状態にある哺乳動物(mammals in need) ” は、ヒトばかりではなく、非ヒト哺乳動物、特に、非限定的に猫、犬及び馬を含めた家庭内動物(domesticated animals)を包含する。

30

【 0 0 3 2 】

本発明の第 1 実施態様は、必要な状態にある哺乳動物における骨及び関節の健康を増進するための方法を記載する。この実施態様では、該方法は、第 1 成分としてベルベリン又はその製薬的に受容される塩の治療有効量と、第 2 成分として、ジヒドロイソ 酸とテトラヒドロイソ 酸又はそれらの製薬的に受容される塩から成る群から選択される置換 1 , 3 - シクロペントジオン化合物の治療有効量を含む組成物を哺乳動物に投与することを含む。

40

【 0 0 3 3 】

この実施態様の幾つかの態様では(in some aspects of this embodiments)、該方法の組成物は、第 1 成分と第 2 成分とを相乗作用的比率(synergistic ratio)で含む。

他の態様では、該 ジヒドロイソ 酸は、(4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペント - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オン ; (4 R , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 R) - ヒドロキシ - 4 - メチルペント - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メ

50

- (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 R) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 R) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (2 - メチルプロパノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; 及び (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (2 - メチルプロパノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オンから成る群から選択される。

[0 0 3 4]

〔 0 0 3 5 〕

幾つかの態様では、第2成分はホップから誘導され、他の態様では、該組成物はさらに、コーティング(coatings)、等張性吸収遅延剤(isotonic and absorption delaying agents)、結合剤、接着剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、フレーバー剤(flavoring agents)、甘味剤、吸収剤、界面活性剤、及び乳化剤から成る群から選択される、製薬的に受容される

賦形剤を含む。さらに他の態様では、該組成物はさらに、酸化防止剤、ビタミン、ミネラル、タンパク質、脂肪、及び炭水化物から成る群から選択される、1つ以上のメンバーを含む。

【 0 0 3 6 】

【 0 0 3 7 】

さらに別の実施態様では、該方法は、哺乳動物に、ベルベリン又はその製薬的に受容される塩約9mg～約720mgと、ジヒドロイソ酸又はその製薬的に受容される塩約20mg～約1600mgを含む組成物を投与することを含み、この場合、該ジヒドロイソ酸は、(4S,5S)-3,4-ジヒドロキシ-4-[(1S)-ヒドロキシ-4-メチルペント-3-エン-1-イル]-2-(3-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)シクロペント-2-エン-1-オン；(4R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-4-[(1R)-ヒドロキシ-4-メチルペント-3-エン-1-イル]-2-(3-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)シクロペント-2-エン-1-オン；(4R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-4-[(1R)-ヒドロキシ-4-メチルペント-3-エン-1-イル]-2-(2-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)シクロペント-2-エン-1-

チルプロパノイル)シクロペンタ-2-エン-1-オン；(4S,5S)-3,4-ジヒドロキシ-4-[(1S)-ヒドロキシ-4-メチルペント-3-エン-1-イル] -2-(2-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)シクロペンタ-2-エン-1-オン；及び(4S,5S)-3,4-ジヒドロキシ-4-[(1S)-ヒドロキシ-4-メチルペント-3-エン-1-イル] -5-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)-2-(2-メチルプロパノイル)シクロペンタ-2-エン-1-オンから成る群から選択される。

【0038】

本明細書で用いる限り、“骨の健康を増進する”なるフレーズは、本発明の方法及び組成物が(a)骨損傷部位における限局性疼痛及び炎症の軽減；(b)骨の構造及び完全性(integrity)の安定化；(c)骨組織の細胞ベース破壊(cell based destruction)を防止する機構(単数又は複数)の調節；(d)骨無機質化の増強による、損傷した骨組織の修復強化；又は(e)正常な骨沈着(bone deposition)と再形成との間の平衡の調節をもたらすことができるような状態を意味することになる。本発明の方法及び組成物を用いる、代表的な疾患又は状態は、非限定的に、骨粗しょう症、オステオペニア、くる病、変形性関節症、自己免疫疾患、及びリウマチ様関節炎を包含する。

10

【0039】

この明細書で用いる限り、移行句(a transitional phrase)又は請求項の主文(the body of the claims)のいずれにおいても、“含む(comprise(s))”及び“含むこと(comprising)”なる用語は、制限のない意味を有すると解釈すべきである。即ち、これらの用語は、“少なくとも有する(having at least)”又は“少なくとも包含する(including at least)”なるフレーズと同意語として解釈すべきである。“含む”なる用語は、プロセスに関連して用いる場合には、該プロセスが列挙した工程を少なくとも包含するが、付加的な工程をも含みうることを意味する。“含む”なる用語は、化合物又は組成物に関連して用いる場合には、該化合物又は組成物が列挙した特徴(features)又は化合物を少なくとも包含するが、付加的な特徴又は化合物をも含みうることを意味する。

20

【0040】

本明細書で用いる限り、“誘導体(derivatives)”又は“誘導された(derived)”物(matter)なる用語は、構造的に別の物質に関連し、それから理論的に得られる化学物質、即ち、別の物質から製造することができる物質を意味する。誘導体は、化学反応によって得られる化合物を包含することができる。

30

【0041】

本明細書で用いる限り、“ベルベリン”なる用語は、7,8,13,13a-テトラヒドロ-9,10-ジメトキシ-2,3-(メチレンジオキシ)-ベルビニウムを意味する。ベルベリンはアルカロイドであり、最も一般的には、ベルベリス種(Berberis species)の植物の抽出物に関係するが、これに限定される訳ではない。

30

【0042】

本明細書で用いる限り、“置換1,3-シクロペンタジオン化合物”とは、ホップとビール製造に一般に関連した還元イソ 酸として一般的に表示されるような化合物を意味する。該置換1,3-シクロペンタジオン化合物は、ジヒドロイソ 酸(RIAA)、テトラヒドロイソ 酸(“THIAA”)及びヘキサヒドロイソ 酸(“HHIAA”)を意味する。還元イソ 酸(RIAA)の例は、非限定的に、ジヒドロイソ 酸、より具体的には、ジヒドロイソ 酸(表1)、テトラヒドロイソ 酸(表2)、及びヘキサヒドロイソ 酸(表3)と、それらの誘導体を包含する。“(Rho)”は、還元が4-メチル-3-ペンテノイル側鎖におけるカルボニル基の還元であるような還元イソ 酸を意味する。

40

【0043】

表1

ジヒドロイソ 酸

【0044】

【表1】

化学名	同意語	構造
(4S, 5S) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -2 - (3-メチルブタノイル) -5 - (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ρ (6S) シスnイソ- α 酸	
(4S, 5S) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -2 - (3-メチルブタノイル) -5 - (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ρ (6R) シスnイソ- α 酸	
(4R, 5S) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -2 - (3-メチルブタノイル) -5 - (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ρ (6R) トランスnイソ- α 酸	
(4R, 5S) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -2 - (3-メチルブタノイル) -5 - (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ρ (6S) トランスnイソ- α 酸	
(4R, 5R) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -2 - (3-メチルブタノイル) -5 - (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ρ (6R) シス ρ nイソ- α 酸	

10

20

30

【0045】

【表2】

(4R, 5R) -3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S)-ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル]-2-(3-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ρ (6S) シスnイソ- α 酸	
(4S, 5R) -3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S)-ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル]-2-(3-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)シクロ펜タ-2-エン-1-オン	(6S) トランス ρ nイソ- α 酸	
(4S, 5R) -3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R)-ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル]-2-(3-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ρ (6R) トランスnイソ- α 酸	
(4S, 5S) -3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S)-ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル]-5-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)-2-(2-メチルプロパノイル)シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ρ (6S) シスcOイソ- α 酸	
(4S, 5S) -3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R)-ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル]-5-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)-2-(2-メチルプロパノイル)シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ρ (6R) シスcOイソ- α 酸	
(4R, 5S) -3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R)-ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル]-5-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)-2-(2-メチルプロパノイル)シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ρ (6R) トランスcOイソ- α 酸	
(4R, 5S) -3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S)-ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル]-5-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)-2-(2-メチルプロパノイル)シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ρ (6S) トランスcOイソ- α 酸	

【0046】

10

20

30

【表3】

(4R, 5R) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -5 - (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) -2 - (2-メチルプロパノイル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ρ (6R) シスCO イソ- α 酸	
(4R, 5R) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -5 - (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) -2 - (2-メチルプロパノイル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ρ (6S) シスCO イソ- α 酸	
(4S, 5R) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -2 - (2-メチルプロパノイル) -5 - (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ρ (6S) トランスCOイソ- α 酸	
(4S, 5R) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -5 - (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) -2 - (2-メチルプロパノイル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ρ (6R) トランスCOイソ- α 酸	
(4S, 5S) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -2 - (2-メチルブタノイyl) -5 - (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ρ (6S) シスad イソ- α 酸	
(4S, 5S) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -2 - (2-メチルブタノイyl) -5 - (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ρ (6R) シスad イソ- α 酸	
(4R, 5S) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -2 - (2-メチルブタノイyl) -5 - (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ρ (6R) トランスad イソ- α 酸	

【表4】

(4R, 5S) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -2 - (2-メチルブタノイル) -5 - (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ρ (6S) トランス adイソ- α 酸	
(4R, 5R) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -2 - (2-メチルブタノイル) -5 - (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ρ (6R) シスad イソ- α 酸	
(4R, 5R) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -2 - (2-メチルブタノイル) -5 - (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ρ (6S) シスad イソ- α 酸	
(4S, 5R) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -2 - (2-メチルブタノイル) -5 - (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ρ (6S) トランス adイソ- α 酸	
(4S, 5R) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -2 - (2-メチルブタノイル) -5 - (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ρ (6R) トランス adイソ- α 酸	

【0048】

10

20

30

表2

テトラヒドロイソ 酸

【0049】

【表5】

化学名	同意語	構造
(4R, 5S)-3, 4-ジヒドロキシ-2-(3-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルペンタノイル)シクロペンタ-2-エン-1-オン	テトラヒドロシスnイソ- α 酸	
(4S, 5S)-3, 4-ジヒドロキシ-2-(3-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルペンタノイル)シクロペンタ-2-エン-1-オン	テトラヒドロトランスnイソ- α 酸	
(4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-2-(3-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルペンタノイル)シクロペンタ-2-エン-1-オン	テトラヒドロシスnイソ- α 酸	
(4R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-2-(3-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルペンタノイル)シクロペンタ-2-エン-1-オン	テトラヒドロトランスnイソ- α 酸	
(4R, 5S)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルペンタノイル)-2-(3-メチルプロパノイル)シクロペンタ-2-エン-1-オン	テトラヒドロシスcイソ- α 酸	
(4S, 5S)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルペンタノイル)-2-(3-メチルプロパノイル)シクロペンタ-2-エン-1-オン	テトラヒドロトランスcイソ- α 酸	

【0050】

【表6】

(4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルペンタノイル)-2-(3-メチルプロパノイル)シクロペンタ-2-エン-1-オン	テトラヒドロシスc oイソ- α 酸	
(4R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルペンタノイル)-2-(3-メチルプロパノイル)シクロペンタ-2-エン-1-オン	テトラヒドロトランス c oイソ- α 酸	
(4R, 5S)-3, 4-ジヒドロキシ-2-(2-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルペンタノイル)シクロペンタ-2-エン-1-オン	テトラヒドロシスa dイソ- α 酸	
(4S, 5S)-3, 4-ジヒドロキシ-2-(2-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルペンタノイル)シクロペンタ-2-エン-1-オン	テトラヒドロトランス a dイソ- α 酸	
(4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-2-(2-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルペンタノイル)シクロペンタ-2-エン-1-オン	テトラヒドロシスa dイソ- α 酸	
(4R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-2-(2-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルペンタノイル)シクロペンタ-2-エン-1-オン	テトラヒドロトランス a dイソ- α 酸	

【0051】

表3

ヘキサヒドロイソ 酸

【0052】

10

20

30

【表7】

化学名	同意語	構造
(4S, 5S) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S) - 1-ヒドロキシ-4-メチルペンチル] - 2 - (3-メチルブタノイル) - 5 - (3-メチルブチル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6S)シスnイソ- α 酸	
(4S, 5S) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R) - 1-ヒドロキシ-4-メチルペンチル] - 2 - (3-メチルブタノイル) - 5 - (3-メチルブチル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6R)シスnイソ- α 酸	
(4R, 5S) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R) - 1-ヒドロキシ-4-メチルペンチル] - 2 - (3-メチルブタノイル) - 5 - (3-メチルブチル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6R)トランスnイソ- α 酸	
(4R, 5S) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S) - 1-ヒドロキシ-4-メチルペンチル] - 2 - (3-メチルブタノイル) - 5 - (3-メチルブチル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6S)トランスnイソ- α 酸	
(4R, 5R) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R) - 1-ヒドロキシ-4-メチルペンチル] - 2 - (3-メチルブタノイル) - 5 - (3-メチルブチル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6R)シスnイソ- α 酸	
(4R, 5R) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S) - 1-ヒドロキシ-4-メチルペンチル] - 2 - (3-メチルブタノイル) - 5 - (3-メチルブチル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6S)シスnイソ- α 酸	
(4S, 5R) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S) - 1-ヒドロキシ-4-メチルペンチル] - 2 - (3-メチルブタノイル) - 5 - (3-メチルブチル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6S)トランスnイソ- α 酸	
(4S, 5R) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R) - 1-ヒドロキシ-4-メチルペンチル] - 2 - (3-メチルブタノイル) - 5 - (3-メチルブチル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6R)トランスnイソ- α 酸	

【表8】

(4S, 5S) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -5- (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) -2- (2-メチルプロパノイル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6S)シスCOイソ- α 酸	
(4S, 5S) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -5- (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) -2- (2-メチルプロパノイル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6R)シスCOイソ- α 酸	
(4R, 5S) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -5- (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) -2- (2-メチルプロパノイル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6R)トランスCOイソ- α 酸	
(4R, 5S) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -5- (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) -2- (2-メチルプロパノイル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6S)トランスCOイソ- α 酸	
(4R, 5R) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -5- (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) -2- (2-メチルプロパノイル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6R)シスCOイソ- α 酸	
(4R, 5R) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -5- (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) -2- (2-メチルプロパノイル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6S)シスCOイソ- α 酸	
(4S, 5R) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -2- (2-メチルプロパノイル) -5- (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6S)トランスCOイソ- α 酸	
(4S, 5R) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -5- (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) -2- (2-メチルプロパノイル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6R)トランスCOイソ- α 酸	

【0054】

【表9】

(4S, 5S) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -2- (2-メチルブタノイル) -5- (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6S)シスadイソ- α 酸	
(4S, 5S) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -2- (2-メチルブタノイル) -5- (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6R)シスadイソ- α 酸	
(4R, 5S) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -2- (2-メチルブタノイル) -5- (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6R)トランスadイソ- α 酸	
(4R, 5S) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -2- (2-メチルブタノイル) -5- (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6S)トランスadイソ- α 酸	
(4R, 5R) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -2- (2-メチルブタノイル) -5- (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6R)シスadイソ- α 酸	
(4R, 5R) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -2- (2-メチルブタノイル) -5- (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6S)シスadイソ- α 酸	
(4S, 5R) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1S) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -2- (2-メチルブタノイル) -5- (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6S)トランスadイソ- α 酸	
(4S, 5R) - 3, 4-ジヒドロキシ-4-[(1R) -ヒドロキシ-4-メチルペンタ-3-エン-1-イル] -2- (2-メチルブタノイル) -5- (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) シクロ펜タ-2-エン-1-オン	ヘキサヒドロ(6R)トランスadイソ- α 酸	

【0055】

ある場合には、第2成分の化合物はホップから誘導される。Verzele, M. and De Keukeleire, D., Developments in Food Science 27: Chemistry and Analysis of Hop and Beer Bitter Acids, Elsevier Science Pub. Co., 1991, New York, USAを参照のこと、この文献は、ホップ化学の詳細な考察に関して、その全体で本明細書に援用される。

【0056】

“製薬的に受容される(pharmaceutically acceptable)”なる用語は、組成物の他の成分と相容性(compatible with the other ingredients)であり、該組成物の受益者に有害な影響を及ぼさないという意味で用いられる。

【0057】

本明細書で用いる限り、“化合物”は、それらの化学構造、化学名又は一般名のいずれかによって同定することができる。化学構造と化学名又は一般名が不一致である場合には、化学構造が該化合物の同定の決定詞(determinative of the identity)である。本明細書に述べる化合物は、1つ以上のキラル中心及び/又は二重結合を含有することができる。したがって、本明細書に描写する化学構造は、立体異性体的に純粋な形(例えば、幾何学的に純粋な、エナンチオマー的に純粋な又はジアステレオマー的に純粋な)とエナンチオマー及びジアステレオマー混合物を含めた、例示した若しくは同定した化合物の全ての可能なエナンチオマー及びジアステレオマーを包含する。エナンチオマー及びジアステレオマー混合物は、当業者に周知の分離手法又はキラル合成手法を用いて、それらの成分のエナンチオマー又は立体異性体に分解することができる。化合物は、エノール形、ケト形及びそれらの混合物を含めた、幾つかの互変異性型(tautomeric forms)でも存在することが可能である。したがって、本明細書に描写した化学構造は、例示した若しくは同定した化合物の全ての可能な互変異性型を包含する。記載した化合物は、1個以上の原子が天然に通常見出される原子量とは異なる原子量を有する同位体標識化合物をも包含する。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例は、非限定的に、²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O等を包含する。化合物は非溶媒和形並びに溶媒和形(水和形を含む)及びN-オキシドとして存在する。一般に、化合物は水和形、溶媒和形又はN-オキシドであることができる。ある一定の化合物は、多重結晶形又は非晶質形で存在する。さらに、コンジナー(congeners)、類似体、加水分解産物、代謝産物及び化合物の前駆体又はプロドラッグも本発明の範囲内で考えられる。一般に、特に指定しない限り、全ての物理的形態が本明細書で考慮される使用に対して同等であり、本発明の範囲内であると意図される。

10

20

30

【0058】

本発明による化合物は、塩として存在することができる。特に、該化合物の製薬的に受容される塩が考慮される。本発明の“製薬的に受容される”塩は、本発明の化合物と、該化合物と塩(例えば、“Mg”又は“Mag”として本明細書に表示するマグネシウム塩)を形成する酸又は塩基のいずれかとの組み合わせであり、治療を受ける状態にある対象(a subject under therapeutic conditions)によって受容される。一般に、本発明の化合物の製薬的に受容される塩は、1以上の治療指数(最低中毒量の、最低治療有効量に対する比率)を有する。当業者は、最低治療有効量が対象毎に及び適応症毎に異なり、したがって、それ相応に調節されることを認識するであろう。

30

【0059】

本明細書で用いる限り、“ホップ(hop)”又は“ホップ類(hops)”は、細菌作用を防止し、ビールに特有の苦い味を与えるためにビール醸造工業で用いられる、苦い芳香油を有するフムルス属(genus Humulus)の毬果植物(plant cones)を意味する。用いるホップがフムルス・ルブルス(Humulus lupulus)に由来することがより好ましい。

40

【0060】

本発明による化合物は、周知の製薬的に受容されるキャリヤー(希釈剤と賦形剤を包含する)のいずれかと共に製薬的に受容されるビヒクル中で任意に処方される(Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA 1990 and Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams & Wilkins, 1995)。本発明の組成物の作製に用いられる製薬的に受容されるキャリヤー/ビヒクルの種類は、哺乳動物への該組成物の投与形式に依存して変化するが、一般には、製薬的に受容されるキャリヤーは生理的に不活性であり、無害である。本発明による組成物

50

の製剤は、2種類以上(more than one)の本発明の化合物、並びに治療される症状/状態の治療に有用な、任意の他の薬理学的に活性な成分を含有することができる。

【0061】

本発明の組成物は、標準的な経路で投与することができる。本発明の組成物は、経口、吸入、直腸、眼(硝子体内(intravitreal)及び眼房内(intracameral)を包含)、鼻、局所(頬側及び舌下を包含)、腔又は非経口(皮下、筋肉内、静脈内、皮内及び気管内を包含)投与に適した組成物を包含する。さらに、特定の化合物の持続放出のために当該技術分野で標準的な方法論に従って、ポリマーを加えることができる。

【0062】

疾患又は状態を治療するために用いられる組成物が製薬的等級の化合物を用いること、及び組成物がさらに、製薬的に受容されるキャリヤーを含むことが、本発明の範囲内で考慮される。さらに、本発明のこれらの組成物を投与経路と、治療されるべき疾患及び患者とに適当な単位投与形で製造することができることも考慮される。組成物は、製薬学の技術分野で周知の方法のいずれかによって製造される単位投与形で、好都合に提供することができる。全ての方法は、有効成分を、1つ以上の補助構成成分を構成するビヒクルと一緒にする工程を包含する。一般に、該組成物は、有効成分を液体ビヒクル又は微粉状固体ビヒクル又は両方と均一にかつ密接に一緒にすることによって調製することができ、次に、必要に応じて、この生成物を所望の組成物に成形することができる。

10

【0063】

“投与単位(dosage unit)”なる用語は、単位量(unitary)、即ち、患者に投与することができ、取り扱い及びパッキングが容易であり、有効成分自体を又は有効成分と固体若しくは液体の製薬的ビヒクル物質との混合物を含む、物理的及び化学的に安定な単位投与量の状態である単一量を意味すると理解される。

20

【0064】

経口投与に適した組成物は、カプセル剤、サシェ(sachet)、錠剤、軟質ゲル若しくはトローチ剤(各々、所定量の有効成分を含有する)としての個別単位の形状；粉末若しくは顆粒の形状；水性液体若しくは非水性液体(例えば、エタノール若しくはグリセロール)中の溶液又は懸濁液の形状；又は水中油滴エマルジョン若しくは油中水滴エマルジョンの形状でありうる。このような油は食用油、例えば、綿実油、ごま油、やし油又は落花生油でありうる。水性懸濁液に適当な分散剤又は懸濁化剤は、合成若しくは天然のガム、例えば、トラガカント、アルギネート(alginate)、アラビアゴム、デキストラン、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム、ゼラチン、メチルセルロース及びポリビニルピロリドンを包含する。該有効成分をボラス、舐剤(electuary)又はペーストの形状で投与することができる。

30

【0065】

経皮組成物は、プラスター、ミクロ構造アレイ(時には、微細針と呼ばれる)、イオントフォレーゼ(帯電薬物を皮膚に通すために低電圧電流を用いる)、エレクトロポレーション(皮膚に一時的な水系細孔(aqueous pores)を生成するために高電圧の短い電気パルスを用いる)、ソノフォレーゼ(sonophoresis)(角質層を破壊するために低周波超音波エネルギーを用いる)、及び熱エネルギー(皮膚をより大きく透過性にするため及び薬物分子のエネルギーを高めるために熱を用いる)の形状である、又はポリマー・パッチによる形状であることができる。

40

【0066】

さらに、眼投与用に有効成分を与えるために、リポソーム組成物又は生分解性ポリマー系を用いることもできる。

局所投与に適した組成物は、液体又は半液体の製剤、例えば、塗布薬、ローション、ゲル、水中油滴エマルジョン若しくは油中水滴エマルジョン(例えば、クリーム、軟膏若しくはペースト)、又は溶液若しくは懸濁液(例えば、点滴剤)を包含する。

【0067】

上記組成物の他に、本発明の組成物はデポー製剤として製剤化することもできる。この

50

のような長時間作用性組成物(long-acting composition)は移植(例えば、皮下、腹腔内若しくは筋肉内)によって、又は筋肉内注射によって投与することができる。したがって、例えば、有効成分を適当なポリマー物質若しくは疎水性物質と共に(例えば、製薬的に受容される油中のエマルジョンとして)、又はイオン交換樹脂と共に製剤化することができる。

【0068】

本明細書で用いる限り、“治療する(treating)”とは、本発明の化合物を投与された個体の症状を、本発明によって治療されなかつた個体の症状に比べて、軽減する、抑制する(preventing)及び/又は逆転させることを意味する。本明細書に記載する化合物、組成物及び方法は、次の治療法を決定するために、熟練した実行者(practitioner)(医師又は獣医)によって絶えず臨床的に評価しながら用いるべきであることを、実行者は理解するであろう。そのため、治療後に、実行者は、標準的方法論による肺炎症の治療の何らかの改善を評価するであろう。このような評価は、特定の治療投与量、投与形式などを増強する、減ずる又は続けるか否かを判断する場合に助けとなり、情報を与えるであろう。

10

【0069】

本発明の化合物を投与される対象が、特定の不快な状態(specific traumatic state)に苦しまないで済むことは、理解されるであろう。実際に、何らかの症状が発現する前に、本発明の化合物を予防的に投与することが可能である。“治療の”、“治療的に”なる用語及びこれらの用語の並び替え(permutation)は、治療的、緩和的並びに予防的使用を包含するために用いられる。そのため、本明細書で用いる限り、“症状を治療する又は緩和する”とは、本発明の化合物を投与された個体の症状を、このような投与を受けなかつた個体の症状に比べて、軽減する、抑制する及び/又は逆転させることを意味する。

20

【0070】

“治療有効量”なる用語は、求められた治療結果の達成に有効な投与量での治療を表示するために用いられる。さらに、熟練した人(one of skill)は、本発明の化合物の治療有効量を、微調整によって及び/又は本発明の2種類以上の化合物(more than one compound of the invention)の投与によって、或いは本発明の化合物を別の化合物と一緒に投与することによって、低下させる又は増加させることができることを認識するであろう。例えば、Meiner, C. L., "Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis," Monographs in Epidemiology and Biostatistics, Vol. 8 Oxford University Press, USA (1986)を参照のこと。それ故、本発明は、特定の哺乳動物に特有の、特定の必要条件(exigencies)に合わせて投与/治療を調整する方法を提供する。下記実施例に例示するように、治療有効量は、例えば、比較的低い量から始めて、有益な効果を同時に評価しながら、徐々に增量することによって経験的に容易に決定することができる。

30

【0071】

本発明による化合物の投与回数が、任意の一定の時点における患者の特定の医学的状態(例えば、該哺乳動物の年齢、体重及び状態のような、他の臨床的要素を包含する)及び選択した投与経路に基づいて患者毎に変化することは、当業者によって認識されるであろう。

30

【0072】

本明細書で用いる限り、“症状(symptom)”なる用語は、患者によって経験される、そして特定の疾患と関連する、何らかの感覚又は身体機能の変化を意味する、即ち、“X”に付随して生じて、“X”存在の指標と見なされる何もの(anything)かを意味する。症状が疾患毎に又は状態毎に異なることは、認識され、理解される。

40

【0073】

本発明の第2実施態様は、哺乳動物における骨及び関節の健康を増進するための組成物を記載する。この場合、該組成物は、第1成分としてベルベリン又はその製薬的に受容される塩の治療有効量と、第2成分として、ジヒドロイソ酸とテトラヒドロイソ酸又はそれらの製薬的に受容される塩から成る群から選択される置換1,3-シクロペンタジオ化合物の治療有効量を含む。

50

【 0 0 7 4 】

この実施態様の幾つかの態様では、第1成分と第2成分とは相乗作用的比率で存在する

ルプロパノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 R) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 R) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 R) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 R) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; 及び (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (2 - メチルプロパノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オンから成る群から選択され、この実施態様の他の態様で用いられる。

【 0 0 7 5 】

この実施態様の別の態様では、該テトラヒドロイソ 酸は、(4R, 5S)-3, 4-ジヒドロキシ-2-(3-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルペンタノイル)シクロ펜タ-2-エン-1-オン；(4R, 5S)-3, 4-ジヒドロキシ-2-(3-メチルブタノイル)-5-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルペンタノイル)シクロ펜タ-2-エン-1-オン；(4R, 5S)-3, 4-ジヒ

シ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペ
ンタノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 R , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキ
シ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペ
ンタノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 R , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ
- 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペンタ

ノイル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オン; (4R, 5S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペントノイル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オン; (4R, 5S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペントノイル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オン; (4R, 5S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 -

(3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペントノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 R , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペントノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 R , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペントノイル) シ

クロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 R , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペントノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン ; (4 R , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペントノイル) シクロ

ヘンタ - 2 - エン - 1 - オン；及び (4R, 5S) - 3, 4 - シビドロキシ - 2 - (3 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブチル) - 4 - (4 - メチルペンタノイル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オンから成る群から選択される。

〔 0 0 7 6 〕

幾つかの態様では、該組成物の第2成分はホップから誘導され、他の態様では、該組成物はさらに、コーティング、等張性吸收遅延剤、結合剤、接着剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、フレーバー剤、甘味剤、吸収剤、界面活性剤、及び乳化剤から成る群から選択される製薬的に受容される賦形剤を含む。さらに、なお他の態様では、該組成物は、酸化防止剤、ビタミン、ミネラル、タンパク質、脂肪、及び炭水化物から成る群から選択される、1つ以上のメンバーをさらに含む。

【 0 0 7 7 】

【 0 0 7 8 】

) シクロペント - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 R) - ヒドロキシ - 4 - メチルペント - 3 - エン - 1 - イル] - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (2 - メチルプロパノイル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オン ; (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペント - 3 - エン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチルブタノイル) - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オン ; 及び (4 S , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - [(1 S) - ヒドロキシ - 4 - メチルペント - 3 - エン - 1 - イル] - 5 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) シクロペント - 2 - エン - 1 - オンから成る群から選択される。

【 0 0 7 9 】

10

本発明の別の実施態様は、必要な状態にある哺乳動物の骨及び関節の健康を増進するための方法であって、A b e l m o s c h u s s 、アカシア抽出物、アフリカン・デビルズクロー、アースレッド・ボビン、アースレッド・ポルシン、アストラガルス、ベルベリン、ブラックコホシュ、ボーンペップ、ボニステイン、チキン・コラーゲン、クルクミン、デビルズクロー、D H E A 、ディオスコリア、フラックスシード、F O S 、フルクツス・リグストリ、ゲニステイン、グラブリジン、グルコサミン、緑茶、緑茶ポリフェノール、ヘスペリジン、ヒアルロン酸、イヌリン、イブリフラボン、リノール酸、M B P 、M C H A 、オレアノール酸、オレウロペイン、オリーブ油、オステオシン、パルテノライド、紫蘇油、フロリジン、カッコン、ピューニカ・グラネイタム、ケルセチン、レッド・イースト・ライス、レスベラトロール、ローズマリー、ルチン、ビタミンK₂、及びウイタニアから成る群から選択される、少なくとも2つのメンバーの治療有効量を含む組成物を哺乳動物に投与することを含む方法を記載する。

20

【 0 0 8 0 】

該実施態様の幾つかの態様では、用いる組成物は、医療用食(medical food)である。

さらなる実施態様は、必要な状態にある哺乳動物の骨及び関節の健康を増進するための組成物を記載する。この実施態様では、該組成物は、A b e l m o s c h u s s 、アカシア抽出物、アフリカン・デビルズクロー、アースレッド・ボビン、アースレッド・ポルシン、アストラガルス、ベルベリン、ブラックコホシュ、ボーンペップ、ボニステイン、チキン・コラーゲン、クルクミン、デビルズクロー、D H E A 、ディオスコリア、フラックスシード、F O S 、フルクツス・リグストリ、ゲニステイン、グラブリジン、グルコサミン、緑茶、緑茶ポリフェノール、ヘスペリジン、ヒアルロン酸、イヌリン、イブリフラボン、リノール酸、M B P 、M C H A 、オレアノール酸、オレウロペイン、オリーブ油、オステオシン、パルテノライド、紫蘇油、フロリジン、カッコン、ピューニカ・グラネイタム、ケルセチン、レッド・イースト・ライス、レスベラトロール、ローズマリー、ルチン、ビタミンK₂、及びウイタニアから成る群から選択される、少なくとも2つのメンバーの治療有効量を含む。この実施態様の幾つかの態様では、該組成物は医療用食である。

30

【 0 0 8 1 】

本明細書で用いる限り、“医療用食(medical food)”は、成分の全てが一般に安全と見なされる(G R A S)ような組成物を意味し、該組成物は、施行の権限内での医療用食の法令と規定の必要条件を満たす。

40

【 0 0 8 2 】

下記実施例は、本発明のある一定の好ましい実施態様をさらに説明することを意図し、本質的に限定ではない。当業者は、単なるルーチンの実験を用いて、本明細書に記載する、特定の物質及び手段の数多くの同等物を認識するであろう、又は確認することができるであろう。

【 実施例 1 】

【 0 0 8 3 】

ヒト軟骨細胞の細胞系 S W 1 3 5 3 における T N F 誘導 M M P - 1 3 発現の、改変ホップ抽出物(modified hop extracts)及びハーブ抽出物による調節(modulate)

モデル： S W 1 3 5 3 ヒト軟骨細胞・細胞系を下記のように用いた。

50

【0084】

物質： 全ての試験物質は、Metagenics Inc(San Clemente,CA)によって提供された。試験化合物は、ジメチルスルホキシド(DMSO)中で調製して、-20において貯蔵した。ヒトTNFはSigma Chemicals(St.Louis, MO)から購入した。MMP-13キットは、Amersham Biosciences(Piscataway, NJ)から購入した。

【0085】

細胞培養と処理： ヒト軟骨細胞の細胞系SW1353は、ATCC(Manassas,VA)から購入して、製造者の使用説明書に従って10%血清の存在下のL-15培地中に維持した。96ウェル・プレート中で、 8×10^4 細胞/ウェルの密度において細胞を増殖させ、継代培養して、一晩で約80%コンフルエンス(confluence)に達しさせた。培地中の試験化合物を該細胞に、0.1%DMSOの最終濃度で加えた。試験化合物と共に1時間インキュベーションした後に、TNF(10ng/ml)又は培地のみを該細胞ウェルに加えて、インキュベーションを24時間続けた。その後に、MMP-13測定のために上清培地を回収した。

10

【0086】

MMP-13の測定： MMP-13定量のための商業的非放射性手段を、基準としてMMP-13を用いて、製造者の使用説明書に従って用いた。各試験条件に対して最低3ウェルを用いた。

【0087】

統計分析： 培地中へのMMP-13放出量を、TNF及び試験化合物の存在下又は不存在下で発生したMMP-13の比較によって測定した。各試験状態に対して最低3ウェルを用いた。TNF刺激なしの基底MMP-13レベルをTNF刺激から控除して、培地中のTNF誘導MMP-13発現を算出して、該レベルを100%に規準化した(normalized to 100%)。試験化合物の活性%をTNFの存在下で測定して、TNF誘導MMP-13発現として参照した。

20

【0088】

結果： 10μg/ml又は20μg/mlでの試験化合物は、ヒト軟骨細胞の細胞SW1353におけるTNF誘導MMP-13発現(表4)を調節した。

【0089】

【表10】

表4

TNF α 誘導MMP-13発現に対する改変ホップ抽出物及びハーブ抽出物の効果

試験化合物	$\mu\text{g}/\text{ml}$	TNF α 刺激 MMP-13		試験化合物	$\mu\text{g}/\text{ml}$	TNF α 刺激 MMP-13	
		平均	SD			平均	SD
TNF Neg	-	0%	17%	ブラックコホシュ	20	63%	20%
TNF pos	0	100%	28%	Salvia	20	118%	17%
RIAA	10	20%	11%	レッド・イースト・ライス	20	85%	50%
RIAA	20	0%	7%	グラブリジン	20	79%	61%
Kaprex	10	37%	12%	レスベラトロール	20	-42%	6%
THIAA	10	34%	34%	イブリフラボン	20	-42%	7%
THIAA	20	3%	24%	Abelmoschus	20	56%	53%
Tetrex	10	26%	11%	DHA	20	265%	41%
アカシア	10	73%	7%	紫蘇油	20	100%	61%
ローズマリー	10	25%	14%	ボリコサノール	20	489%	687%
オレアノール酸	10	17%	23%	チャノキ(Camellia sinensis)	20	159%	13%
クルクミン	10	-11%	0%	緑茶	20	74%	16%
Trimax	10	-8%	4%	ディオスコレア(Dioscorea)	20	48%	54%
ヒアルロン酸	20	105%	55%	ケルセチン	20	-65%	18%
グルコサミン	20	77%	41%	ヘスペリジン	20	13%	29%
緑茶ポリフェノール	20	53%	15%	ベルベリン	20	-39%	63%
ピューニカ・グラネイタム	20	84%	30%	フラックスシード	20	-24%	1%
アフリカン・ティブルズクローブ	20	58%	9%	オレウロペイン	20	-31%	18%
バルテノライド	20	28%	22%	オリーブ油	20	-23%	6%
ビタミンC	20	370%	94%	ルチン	20	-7%	49%
MBP	20	90%	38%	FOS	20	-12%	12%
ボーンペップ	20	114%	65%	イヌリン	20	33%	61%
ボニステイン(Bonistein)	20	-30%	16%	リノール酸	20	23%	22%
ゲニステイン	20	27%	18%	アストラガルス	20	-8%	44%
ビタミンK ₂	20	56%	41%	チキン・コラーゲン	20	-6%	15%
DHEA	20	-2%	45%	アースレッド・ボビン	20	109%	143%
ウィタニア(Withania)	20	-11%	11%	アースレッド・ポルシン	20	-12%	22%
クエン酸カリウム	20	95%	26%	オスティオシン	20	-4%	43%
フルクツス・リグストリ	20	56%	26%	MCHA	20	11%	31%
フロリジン	20	77%	40%	ブルーンP E	20	321%	130%
カッコン(Puerariae radix)	20	70%	37%				

*処方成分：

Kaprex (RIAA:ローズマリー:オレアノール酸; 225:112.5:1)

Tetrex (THIAA:ローズマリー:オレアノール酸; 225:112.5:1)

Trimax (RIAA:クルクミン:ローズマリー; 2:2:1)

【実施例2】

【0090】

ヒト軟骨細胞の細胞系SW1353におけるTNF誘導MMP-13発現の、改変ホップ抽出物及びハーブ抽出物による用量依存的調節

モデル：実施例1で述べたような、SW1353ヒト軟骨細胞・細胞系モデル

細胞培養と処理：用いた標準化学薬品は実施例1に記載した。試験化合物（複数濃度（20、10、5及び1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）でのRIAA、クルクミン、DHEA、ウィタニア、レスベラトロール、イブリフラボン、アストラガルス、カッコン、ボニステイン及びバルテノライド）と共にの1時間のインキュベーション後に、ヒト軟骨細胞の細胞系SW1353をTNF（10ng/ml）によって24時間刺激した。培地中のMMP-13レベルを実施例1に述べたように測定した。

【0091】

MMP-13発現の測定：培地中のMMP-13レベルを実施例1に述べたように測定した。

計算：培地中のMMP-13レベルの%を、TNFの存在下及び不存在下で実施例

10

20

30

40

50

1に述べたように測定した。

【0092】

メジアン効果算出: Calcusyn (Biosoft, Ferguson, MO) を用いて、メジアン効果算出を行なった。このプログラムは、ChouとTalalay(Adv Enzym Regul (1984)22:27-55)のメジアン効果モデルを用いる、そして下記式に適応する(fits the equation):

$$\log C = _0 + _1 \log [f_a / (1 - f_a)] =$$

式中、 f_a は、反応の阻害率(factional inhibition of the reaction)である。用量 - 反応曲線とメジアン阻害濃度($I_{C_{50}}$)を決定するために、最低3濃度を用いた。

【0093】

結果: 試験化合物 RIAA、クルクミン、DHEA、ウィタニア、レスベラトロール、イブリフラボン、アストラガルス、カッコン、ボニステイン及びパルテノライドは、TNF 誘導 MMP-13 発現を用量依存的に(20、10、5 及び 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)阻害した(表5)。

【0094】

【表11】

表5

複数用量における試験化合物のMMP-13 発現スクリーニング

試験化合物	$\mu\text{g}/\text{ml}$	TNF α 刺激 MMP-13		試験化合物	$\mu\text{g}/\text{ml}$	TNF α 刺激 MMP-13	
		平均	SD			n=1	
TNF Neg	-	0%	1%	TNF Neg	-	0%	
TNF pos		100%	14%	TNF pos		100%	
RIAA	20	45%	6%	ベルベリン	20	-4%	
	10	74%	5%		10	-4%	
	5	94%	2%		5	-4%	
	1	120%	7%		1	-1%	
クルクミン	20	-2%	0%	THIAA	20	-4%	
	10	-1%	1%		10	14%	
	5	11%	3%		5	58%	
	1	89%	2%		1	101%	
ボニステイン	20	1%	1%	ローズマリー	20	8%	
	10	23%	4%		10	33%	
	5	71%	4%		5	55%	
	1	109%	7%		1	93%	
DHEA	20	5%	3%	オレアノール酸	20	26%	
	10	64%	1%		10	43%	
	5	108%	17%		5	38%	
	1	111%	8%		1	95%	
ウィタニア	20	76%	8%	グルコサミン	20	105%	
	10	94%	12%		10	107%	
	5	136%	18%		5	137%	
	1	178%	21%		1	126%	
レスベラトロール	20	45%	12%				
	10	53%	13%				
	5	88%	11%				
	1	96%	15%				
イブリフラボン	20	3%	2%				
	10	0%	2%				
	5	20%	3%				
	1	86%	16%				
アストラガルス	20	82%	12%				
	10	88%	14%				
	5	79%	2%				
	1	92%	13%				
カッコン	20	61%	4%				
	10	76%	15%				
	5	67%	4%				
	1	81%	24%				
パルテノライド std	20	47%	3%				
	10	72%	3%				
	5	101%	8%				
	1	119%	1%				

10

20

30

40

50

【実施例3】

【0095】

ヒト軟骨細胞・細胞系SW1353におけるTNF誘導MMP-13発現の、改変ホップ抽出物RIAAとハーブ抽出物による用量依存的調節

モデル： 実施例1で述べたような、SW1353ヒト軟骨細胞・細胞系モデル

細胞培養と処理： 用いた標準化学薬品は実施例1に記載した。表(表3)に列挙したような、種々な試験化合物と共に1時間のインキュベーション後に、ヒト軟骨細胞の細胞系SW1353をTNF(10ng/ml)によって24時間刺激して、培地中のMMP-13を実施例1に述べたように測定した。

【0096】

MMP-13発現の測定： 培地中のMMP-13レベルを実施例1に述べたように測定した。

メジアン効果算出： メジアン効果算出と阻害濃度(IC₅₀)は、実施例2に述べたように、CalcuSynを用いて行なった。

【0097】

結果： 試験化合物RIAA、硫酸ベルベリン、メギ(Barberry)幹の樹皮(10:1)、コプティス・チネンシス(Coptis chinensis)抽出物(20%)及びオレゴングレープ根抽出物(4:1)は、ヒト軟骨細胞の細胞SW1353におけるTNF誘導MMP-13発現を用量依存的に調節した(表6)。

【0098】

【表12】

10

20

30

40

表6

試験化合物によるTNF α 誘導MMP-13発現の用量依存的阻害

試験化合物	$\mu\text{g}/\text{ml}$	TNF α 刺激活性%		IC_{50} $\mu\text{g}/\text{ml}$
		平均	SD	
TNF Neg	0	0%	0%	(95% CI)
TNF pos		100%	7%	
RIAA	20	44%	3%	25.79
	10	75%	14%	(9.2-72.0)
	5	83%	8%	
	1	91%	13%	
硫酸ベルベリン	1	-1%	0%	0.15
	0.5	4%	2%	(0.05-0.5)
	0.1	50%	6%	
	0.05	99%	13%	
メギ(Barberry)幹の樹皮10:1	5	15%	8%	2.00
	2.5	37%	8%	(1.6-2.5)
	1.0	74%	5%	
	0.1	101%	5%	
コプティス・チネンシス (Coptis chinensis)抽出物20%	5	-2%	1%	0.48
	2.5	3%	2%	(0.3-0.8)
	1.0	28%	3%	
	0.1	97%	14%	
オレゴングレープ根抽出物4:1	5	130%	13%	
	2.5	121%	1%	
	1.0	192%	9%	
	0.1	180%	14%	

50

【実施例 4】

【0099】

ヒト軟骨細胞・細胞系 SW1353 における TNF 誘導 MMP-13 発現の、改変ホップ抽出物 THIAA 及び硫酸ベルベリンによる相乗的阻害

モデル： 実施例 1 で述べたような、 SW1353 ヒト軟骨細胞・細胞系を用いた。

【0100】

物質： 全ての試験物質は、 Metagenics Inc(San Clemente,CA) によって提供された。用いた他の試験化合物の全ては、実施例 1 に記載したとおりである。

細胞培養と処理： ヒト軟骨細胞・細胞系 SW1353 を維持し、処理条件は実施例 1 に記載した。 THIAA とベルベリンは、種々な比率 (10:0; 1:10; 5:1; 2:1; 1:1; 1:2; 1:5; 1:10; 0:10) で用いて、 0.1% DMSO の最終濃度の培地中の細胞に加えた。種々な濃度の試験化合物と共に 1 時間のインキュベーション後に、 TNF (10 ng/ml) を細胞ウェルに加えて、インキュベーションを 24 時間続け、 MMP-13 測定のために上清培地を回収した。

10

【0101】

MMP-13 発現の測定： 培地中の MMP-13 レベルを実施例 1 に述べたように測定した。

統計分析とメジアン効果算出： CalcuSyn (Biosoft, Ferguson, MO) を用いて、メジアン効果算出を行なった。このプログラムは、 Chou と Talalay (Adv Enzym Regul (1984) 22:27-55) のメジアン効果モデルを用いる、そして下記式に適応する：

20

$$\log C = \log C_0 + \log [f_a / (1 - f_a)] =$$

式中、 f_a は、反応の阻害率である。用量 - 反応曲線とメジアン阻害濃度 (IC₅₀) を決定するために、最低 3 濃度を用いた。

【0102】

相乗効果： 組み合わせ指数 (combinational index) (CI) 値は、 CalcuSyn (Biosoft, Ferguson, MO) を用いて、測定した。1 未満の CI 値は相乗効果を表し、 1 を超える CI 値は非相乗的組み合わせを表す (Greco, W.R., Bravo, G., and Parsons, J.C. (1995))。

【0103】

結果： 1 未満の CI 値は、相乗効果を示した。 THIAA と硫酸ベルベリンの組み合わせの全ては、試験した 1 つ以上の濃度において TNF 誘導 MMP-13 発現に対して相乗効果を示した (表 7A)。非相乗的組み合わせは強調した。 THIAA と硫酸ベルベリンは、 TNF 誘導 MMP-13 発現を、それぞれ、 16.424 μg/ml と 0.254 μg/ml の IC₅₀ で阻害した (表 7B)。

30

【0104】

【表13】

表7A:

ヒト軟骨細胞系 SW1353 における TNF α 誘導 MMP-13 発現に対する THIAA と
ペルベリンの相乗効果

Cl	THIAA (μ g/ml)	ペルベリン (μ g/ml)	Cl	THIAA (μ g/ml)	ペルベリン (μ g/ml)	Cl	THIAA (μ g/ml)	ペルベリン (μ g/ml)	Cl	THIAA (μ g/ml)	ペルベリン (μ g/ml)	Cl	THIAA (μ g/ml)	ペルベリン (μ g/ml)	Cl	THIAA (μ g/ml)	ペルベリン (μ g/ml)
0.597	0.003	0.026	0.470	0.004	0.020	1.192	0.025	0.050	0.454	0.019	0.019	0.121	0.009	0.005	0.675	0.116	0.023
0.574	0.004	0.038	0.462	0.006	0.030	1.099	0.036	0.072	0.456	0.029	0.029	0.167	0.021	0.010	0.623	0.173	0.035
0.558	0.005	0.052	0.456	0.008	0.042	1.032	0.047	0.095	0.460	0.042	0.042	0.217	0.038	0.019	0.589	0.238	0.048
0.548	0.006	0.063	0.453	0.010	0.052	0.994	0.057	0.113	0.462	0.052	0.052	0.256	0.056	0.028	0.571	0.290	0.058
0.540	0.007	0.073	0.450	0.012	0.061	0.966	0.064	0.129	0.464	0.061	0.061	0.290	0.075	0.037	0.559	0.337	0.067
0.534	0.008	0.082	0.448	0.014	0.069	0.943	0.072	0.144	0.466	0.070	0.070	0.321	0.095	0.047	0.550	0.382	0.076
0.529	0.009	0.091	0.446	0.015	0.077	0.924	0.079	0.158	0.467	0.079	0.079	0.361	0.117	0.058	0.542	0.425	0.085
0.524	0.010	0.100	0.444	0.017	0.085	0.907	0.086	0.172	0.469	0.088	0.088	0.381	0.141	0.070	0.535	0.469	0.094
0.520	0.011	0.110	0.443	0.019	0.093	0.891	0.093	0.187	0.470	0.098	0.098	0.412	0.168	0.084	0.529	0.514	0.103
0.515	0.012	0.119	0.442	0.020	0.102	0.877	0.101	0.202	0.472	0.108	0.108	0.443	0.199	0.099	0.524	0.561	0.112
0.511	0.013	0.130	0.440	0.022	0.111	0.863	0.109	0.218	0.473	0.118	0.118	0.477	0.235	0.117	0.518	0.611	0.122
0.507	0.014	0.141	0.439	0.024	0.122	0.849	0.117	0.235	0.475	0.130	0.130	0.512	0.277	0.139	0.513	0.666	0.133
0.503	0.015	0.154	0.437	0.027	0.133	0.835	0.127	0.253	0.476	0.144	0.144	0.552	0.328	0.164	0.508	0.728	0.146
0.499	0.017	0.168	0.436	0.029	0.146	0.821	0.137	0.275	0.478	0.159	0.159	0.596	0.392	0.196	0.504	0.798	0.160
0.495	0.018	0.185	0.434	0.032	0.162	0.808	0.150	0.299	0.480	0.177	0.177	0.648	0.473	0.237	0.498	0.890	0.178
0.490	0.021	0.205	0.433	0.036	0.181	0.790	0.165	0.329	0.482	0.200	0.200	0.710	0.583	0.291	0.493	0.980	0.196
0.484	0.023	0.231	0.431	0.041	0.205	0.772	0.184	0.367	0.484	0.229	0.229	0.789	0.739	0.370	0.487	1.108	0.222
0.478	0.027	0.267	0.428	0.048	0.240	0.751	0.209	0.419	0.487	0.270	0.270	0.895	0.986	0.493	0.480	1.287	0.257
0.469	0.032	0.324	0.425	0.059	0.294	0.724	0.249	0.498	0.491	0.337	0.337	1.061	1.445	0.723	0.472	1.570	0.314
0.456	0.044	0.443	0.421	0.082	0.408	0.682	0.330	0.661	0.497	0.481	0.481	1.396	2.661	1.340	0.459	2.163	0.433
0.428	0.088	0.881	0.410	0.169	0.846	0.598	0.616	1.232	0.513	1.054	1.054	2.563	10.497	5.248	0.434	4.393	8.879
																	14.538
																	1.454

【0105】

10

20

非相乗的組み合わせは強調する。

【0106】

【表14】

表7B

TNF α 誘導 MMP-13 発現に対する THIAA と硫酸ペルベリンの阻害

薬物	Dm	r
THIAA	16.42401	0.98789
硫酸ペルベリン	0.25411	0.99815

30

【実施例5】

【0107】

sRANKL 介介破骨細胞生成 (sRANKL mediated osteoclastogenesis) の、改変ホップ抽出物とハーブ抽出物による調節

モデル： Rahman, M. M., et al., (Conjugated linoleic acid inhibits osteoclast differentiation of RAW 264.7 cells by modulating RANKL signaling. J. Lipid Res. 47(8); 1739 - 1748, 2006) によって記載されているような、sRANKL 介介破骨細胞生成

物質： 全ての試験化合物は、Metagenics Inc (San Clemente, CA) によって提供された。試験化合物は、ジメチルスルホキシド (DMSO) 中で調製して、-20 において貯蔵した。sRANKL (受容体活性化 NF-B リガンド) は、Peprotech (Rocky Hill, NJ) から購入した。TRAP 活性測定キットは、Sigma Chemicals (St Louis, MO) から購入した。

【0108】

40

細胞培養と処理： ネズミマクロファージ細胞系、RAW264.7 は ATCC (Manasas, VA) から購入して、10% FBS 含有 - MEM 中に維持して、48 ウェル培養プレート (Corning, NY) 中に 1×10^4 / ウェルの濃度で接種した。翌日、試験化合物 (10 μ g / ml と 5 μ g / ml) を 0.1% DMSO の最終濃度の培地中の細胞に加えた。試験化合物と共に一晩インキュベーションした後に、sRANKL (50 ng / ml) 又は培

50

地のみを細胞ウェルに加えた。2日間後に該培地を試験化合物及びsRANKLと交換して、インキュベーションをさらに3日間続けた。

【0109】

TRAP(酒石酸耐性酸性ホスファターゼ)活性の測定：細胞を氷冷PBSによって2回洗浄して、PBS中0.2%トリトンX-100(150μl)中に溶解させた。細胞溶解物中のTRAP活性を、キット(Sigma 387A1キット)からのTRAP溶液を用いて、製造者の使用説明書に従って測定した。細胞溶解物100μlを96ウェルプレート中のTRAP溶液100μlに加えて、37において1時間インキュベートした。吸光度を555nmにおいて、プレートリーダーを用いて測定した。タンパク質濃度をBCA試薬(Sigma)を用いて推定して、最終活性を同等のタンパク質に対して標準化した。

10

【0110】

統計分析：sRANKL活性化破骨細胞における試験化合物の存在下と不存在下とのTRAP活性の比較によって、TRAP活性の阻害を算出した。各濃度に対して最低2つのウェルを用いた。

【0111】

結果：sRANKL仲介TRAP活性を調節した試験化合物を表8に示す。

【0112】

【表15】

表8：

S R A N K L 仲介 T R A P 活性の調節

試験化合物	μg/ml	TRAP 活性%		試験化合物	μg/ml	TRAP 活性%	
		平均	SD			平均	SD
対照		0%	0%	ブラックコホシュ	10	38%	17%
RANKL		100%	23%		5	45%	1%
RIAA	10	65%	4%	タンジン	10	87%	7%
	5	78%	9%	(Salvia miltiorrhiza)	5	69%	4%
Kaprex	10	22%	3%	レッド・イースト・ライス	10	54%	3%
	5	36%	11%		5	76%	4%
THIAA	10	0%	3%	グラブリジン	10	75%	4%
	5	54%	4%		5	82%	0%
Tetrex	10	8%	2%	レスベラトロール	10	2%	4%
	5	46%	2%		5	11%	7%
アカシア	10	64%	7%	トロロアオイ	10	83%	16%
	5	110%	3%	(Abelmoschus manihot)	5	108%	13%
ローズマリー	10	0%	6%	DHA	10	105%	9%
	5	23%	3%		5	120%	8%
オレアノール酸	10	35%	1%	紫蘇油	10	84%	0%
	5	61%	1%		5	71%	3%
クルクミン	10	-22%	0%	チャノキ	10	94%	1%
	5	-17%	3%	(Camellia sinensis)	5	113%	9%
ヒアルロン酸	10	2%	5%	緑茶	10	73%	16%
	5	35%	17%		5	88%	11%
グルコサミン	10	48%	20%	ディオスコレア・スボンギオサ	10	71%	4%
	5	75%	20%	(Dioscorea spongiosa)	5	67%	1%
緑茶ポリフェノール	10	79%	11%	ケルセチン	10	62%	5%
	5	65%	4%		5	73%	4%
ピュニカ・グラネイタム	10	240%	33%	ヘスペリジン	10	76%	2%
	5	215%	26%		5	81%	2%
デビルズクローブ	10	67%	2%	ベルベリン	10	-8%	2%
	5	67%	13%		5	4%	6%
パルテノライド	10	8%	1%	ブラックスシード抽出物	10	102%	0%
	5	50%	2%		5	97%	4%
MBP	10	101%	7%	オレウロペイン	10	81%	1%
	5	99%	2%		5	82%	10%
ポーンペップ	10	89%	3%	オリーブ油	10	61%	6%
	5	79%	7%		5	74%	15%
ボニステイン	10	-3%	2%	ルチン	10	74%	7%
	5	128%	37%		5	106%	20%
ゲニステイン	10	72%	3%	FOS	10	98%	22%
	5	91%	2%		5	79%	2%
DHEA	10	33%	6%	イヌリン	10	69%	1%
	5	46%	0%		5	87%	4%
フルクツス・リグストリ	10	81%	6%	アースレッド・ボビン	10	66%	17%
	5	77%	5%		5	100%	33%
フロリジン	10	150%	10%	アースレッド・ポルシン	10	72%	7%
	5	103%	20%		5	68%	0%
カッコン	10	43%	8%			-	
	5	49%	11%				

【実施例6】

【0113】

S R A N K L 破骨細胞生成の、改変ホップ抽出物とハーブ抽出物による用量依存的調節

モデル： 実施例5に述べたような、S R A N K L 仲介破骨細胞生成

物質： 全ての試験化合物は、Metagenics Inc(San Clemente, CA)によって提供された。他の化学薬品の購入は実施例5に記載した。

【0114】

細胞培養と処理： ネズミマクロファージ細胞系 R A W 2 6 4 . 7 の維持と細胞処理は

10

20

30

40

50

、実施例5に記載した。複数濃度の試験化合物(10、5及び1 μ g/ml)を用いて、sRANKL誘導TRAP活性に対する効果を測定した。

【0115】

TRAP活性の測定：TRAP活性の測定は実施例5に記載した。

統計分析：sRANKL活性化破骨細胞における試験化合物の存在下と不存在下とのTRAP活性の比較によって、TRAP活性の阻害を算出した。各濃度に対して最低2つのウェルを用いた。sRANKL刺激なしの基底TRAP活性レベルをsRANKL刺激から控除して、sRANKL誘導TRAP活性を得て、該活性を100%に標準化した。試験化合物の活性%をsRANKLの存在下で測定して、これをsRANKL誘導TRAP活性と呼んだ。

10

【0116】

最低3濃度を用いて、メジアン阻害濃度(IC₅₀)を測定した。IC₅₀値は、実施例2に述べたように、Calcusynプログラム(Biosoft,Ferguson,MO)を用いて、測定した。

【0117】

結果：試験化合物は、以下の表9に示すように、sRANKL介導TRAP活性を阻害した。

【0118】

【表16】

表9:

s RANKL 介する TRAP 活性のホップ及びハーブ抽出物による用量依存的調節

試験化合物	μg/ml	TRAP 活性%		試験化合物	μg/ml	TRAP 活性%	
		平均	SD			平均	SD
対照 RANKL	0	0%	1%	ウィタニア・ソムニフェラ (Withania somnifera)	10	69%	0%
	0	100%	16%		5	87%	9%
RIAA	10	69%	6%	カッコン (Puerariae radix)	10	87%	6%
	5	112%	5%		5	108%	0%
	1	90%	52%		1	114%	9%
THIAA	10	4%	3%	ブラックコホシュ	10	103%	14%
	5	65%	4%		5	128%	15%
	1	113%	8%		1	154%	2%
HHIAA	10	22%	15%	レスベラトロール	10	16%	2%
	5	104%	1%		5	17%	30%
	1	120%	16%		1	117%	1%
ローズマリー	10	7%	5%	イソフラボン	10	82%	5%
	5	39%	3%		5	164%	34%
	1	117%	10%		1	168%	5%
オレアノール酸	10	32%	1%	ポリコサノール	10	103%	1%
	5	63%	6%		5	139%	6%
	1	139%	1%		1	152%	15%
アカシア	10	91%	17%	ベルベリン	10	7%	1%
	5	176%	14%		5	15%	5%
	1	169%	1%		1	68%	9%
クルクミン	5	-1%	9%	コンジュゲート・リノール酸	10	79%	15%
	2.5	46%	25%		5	81%	8%
	1	92%	17%		1	86%	1%
パルテノライド std	5	70%	14%	チキン・コラーゲン I I 型 Kolla2	10	87%	9%
	2.5	85%	12%		5	125%	4%
	1	117%	45%		1	102%	8%
ヒアルロン酸	10	111%	17%	オステオシン	10	38%	5%
	5	130%	1%		5	53%	1%
	1	122%	4%		1	68%	6%
グルコサミン	10	269%	188%	MCHA	10	105%	17%
	5	183%	13%		5	111%	1%
	1	179%	58%		1	105%	1%
アフリカン・デビルズクローブ	10	119%	31%	ブルーン (PLUM) PE	10	142%	3%
	5	197%	43%		5	141%	11%
	1	153%	19%		1	101%	4%
パルテノライド	10	29%	6%	エピメジウム (Epimedium)	10	77%	3%
	5	78%	3%		5	89%	4%
	1	106%	10%		1	84%	2%
ボニステイン	10	18%	45%	ブラック・ライス	10	72%	4%
	5	346%	13%		5	20%	
	1	184%	1%		1	63%	2%

【実施例7】

【0119】

ベルベリン / テトラヒドロイソ 酸組成物の疼痛軽減及びフレキシビリティに対する臨床効果

10

20

30

40

50

この実験の目的は、ボランティアにおける関節痛及びフレキシビリティに対するベルベリン／テトラヒドロイソ α 酸組成物の効果を測定することであった。

【0120】

その病歴と検査が、ボディワーク(bodywork)（この場合は、カイロプラクティック処置）の他に付加的な療法が必要であることを示した、ボランティア12人に対して、小さい非盲検の対照なし試験(small open label non-controlled study)を行なった。例は、ボディワークが短期間役に立つものであったに過ぎず、今までに反復調節を必要とした患者、慢性及び急性の疼痛状態を含めた活性炎症感染(active inflammatory challenge)を有する患者、及び慢性後の組織完全性不良(poor tissue integrity)、線維症(線維筋肉痛)及び甲状腺機能低下症を有する患者を包含する。

10

【0121】

ボディワーク前の基底状態においてアンケートを与え、初期処置前に、活性成分としてベルベリン100mgとテトラヒドロイソ α 酸100mgを含む組成物、2錠投与、その後、ボディワーク直後、ボディワーク後の1時間、6時間、24時間及び7日間の時点で投与(1~3錠/日)。対象には、Likertスケール1~10を用いて、かれらの疼痛の重症度とフレキシビリティの欠乏を記録するように要請した。疼痛スケールでは、10のスコアは最高レベルの疼痛を表した。フレキシビリティ・スケールでは、1のスコアは最低レベルのフレキシビリティを表した。結果は、以下の表10に示す。

【0122】

【表17】

20

表10

ベルベリン／テトラヒドロイソ α 酸組成物の疼痛軽減とフレキシビリティに関する臨床効果

平均	リッカート・スコア	疼痛	フレキシビリティ
		通院(Visit)前:	4.08
	通院直後:	2.67	6.58
	通院後約1時間:	2.67	6.58
	通院後約6時間:	2.92	6.58
	通院後約24時間:	3.50	6.83
	通院後約7日間:	3.92	

30

変化%	通院前:	疼痛	フレキシビリティ
		-	61.2%
	通院直後:	-	61.2%
	通院後約1時間:	60.0%	61.2%
	通院後約6時間:	-	61.2%
	通院後約24時間:	56.3%	61.2%
	通院後約7日間:	-	67.3%
		47.5%	
		-	41.3%

40

【0123】

疼痛の顕著な軽減(41~60%)とフレキシビリティの改善(61~67%)及びこの利益の持続は、有意な臨床反応を表すと考えられる。

2対象によって記録された副作用は、空の胃に該生成物を摂取した後の最低のG.I.不快感であった。これは、食物と共に摂取することによって対処した。1対象は、GERDの

50

推定エピソードを含めた、より持続する G I 不快感を有した。

【 0 1 2 4 】

3 対象を、かれらが該生成物を用いたときに、2 ~ 3 週間の間隔にわたって追跡した。臨床医は、適度な臨床的改善を記録した。彼のコメントは、1つのケースでは、“発痛点圧痛が軽度である場合は (with less trigger point tenderness)、ボディワークを用いてこの問題により効果的に対処することができた”を包含した。

【図 1】

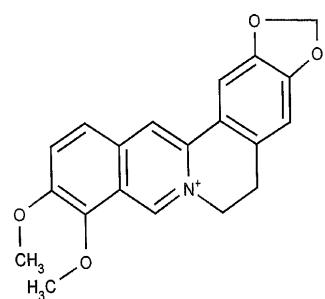


Fig. 1

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 08/56980
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 36/00; A61K 36/82 (2008.04) USPC - 424/725 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61K 36/00; A61K 36/82 (2008.04) USPC - 424/725; 424/729		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PUBWEST, GOOGLE SCHOLAR: berberine, joint, bone, hops, Humulus lupulus, extract, synergy, isosalpha acid, cyclopentadione, tetrahydroisosalpha, dihydroisosalpha, hexahydroisosalpha, Berberis, berbinium, berberry, cis, trans, isomer		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 6,264,995 B1 (Newmark et al.) 24 Jul 2001 (24.07.2001); col 3, ln 46-47 and 64-65; col 5, ln 10-11, 20-21, 40-42, 66, 87; col 6, ln 66-col 7, ln 3; col 10, ln 20-26; col 12, ln 11-13 and 15-38	19-22 — 1-18
Y	US 2004/0151792 A1 (Tripp et al.) 5 Aug 2004 (05.08.2004); para [0008]; [0031]; [0032]; [0041]; [0061]; [0076]; [0093]; [0094]; [0097]-[0099]; [0118]; [0127]; [0131]; [0154]; [0155]; [0410]; and Fig 3D	1-18
A	US 6,583,322 B1 (Shahrai et al.) 24 Jun 2003 (24.06.2003); col 1, ln 10-12 and Fig 1 and 2	3, 4, 10, 11, 15-18
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06 Jun 2008 (06.06.2008)	Date of mailing of the international search report 23 JUN 2008	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 K 31/122 (2006.01)	A 6 1 K 31/122	
A 6 1 K 36/60 (2006.01)	A 6 1 K 35/78	D
A 6 1 K 36/18 (2006.01)	A 6 1 K 35/78	C
A 6 1 K 36/48 (2006.01)	A 6 1 K 35/78	J
A 6 1 K 38/17 (2006.01)	A 6 1 K 37/12	
A 6 1 K 31/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/12	
A 6 1 K 31/566 (2006.01)	A 6 1 K 31/566	
A 6 1 K 31/352 (2006.01)	A 6 1 K 31/352	
A 6 1 K 31/35 (2006.01)	A 6 1 K 31/35	
A 6 1 K 31/7008 (2006.01)	A 6 1 K 31/7008	
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048	
A 6 1 K 31/7028 (2006.01)	A 6 1 K 31/7028	
A 6 1 K 31/733 (2006.01)	A 6 1 K 31/733	
A 6 1 K 31/201 (2006.01)	A 6 1 K 31/201	
A 6 1 K 31/663 (2006.01)	A 6 1 K 31/663	
A 6 1 K 31/195 (2006.01)	A 6 1 K 31/195	
A 6 1 K 31/19 (2006.01)	A 6 1 K 31/19	
A 6 1 K 36/53 (2006.01)	A 6 1 K 35/78	Q
A 6 1 K 31/7034 (2006.01)	A 6 1 K 31/7034	
A 6 1 K 36/899 (2006.01)	A 6 1 K 35/78	U
A 6 1 K 31/05 (2006.01)	A 6 1 K 31/05	

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74) 代理人 100106080

弁理士 山口 端子

(72) 発明者 トリップ, マシュー・エル

アメリカ合衆国ワシントン州95335, ギグ・ハーバー, セブンティーファースト・アベニュー・コート・ノースウエスト 4202

(72) 発明者 コンダ, ヴェーラ

アメリカ合衆国ワシントン州98335, ギグ・ハーバー, シックスティーフォース・アベニュー・ノースウエスト 5325

(72) 発明者 デサイ, アヌ

アメリカ合衆国ワシントン州98335, ギグ・ハーバー, シックスティーフォース・アベニュー・ノースウエスト 5325

(72) 発明者 ホール, エイミー・ジェイ

アメリカ合衆国ワシントン州95335, ギグ・ハーバー, セブンティーンス・アベニュー・ノースウエスト 11325

(72) 発明者 ブランド, ジェフリー

アメリカ合衆国ワシントン州98333, フォックス・アイランド, イレブンス・レーン 957

F ターム(参考) 4C084 AA01 AA02 BA44 DA40 MA02 NA05 NA14 ZA961 ZA971 ZB071

ZB151

4C086	AA01	AA02	BA08	CA01	CB18	DA09	DA34	EA02	EA08	EA11
	EA21	EA25	MA02	MA03	MA04	MA05	NA05	NA14	ZA96	ZA97
	ZB07	ZB15								
4C088	AB13	AB34	AB38	AB45	AB59	AB64	AB74	BA08	BA37	MA02
	MA04	MA07	NA14	ZA96	ZA97	ZB07	ZB15			
4C206	AA01	AA02	CA20	CB14	CB25	CB28	DA04	DA07	FA44	MA02
	MA03	MA04	MA05	NA05	NA14	ZA96	ZA97	ZB07	ZB15	